Stanford University Library NOV 10 1903

Die Betheiligung der Gefässwand an der Organisation des Thrombus mit besonderer Berücksichtigung des Endothels.

Eine experimentelle Studie, zugleich als Beitrag zur Endothelfrage.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

einer

hohen medicinischen Facultät

der

k. b. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dr. med. Hermann Merkel

I. Assistenten am pathologisch-anatomischen Institut zu Erlangen.

Erlangen 1903.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

77

Die Betheiligung der Gefässwand an der Organisation des Thrombus mit besonderer Berücksichtigung des Endothels.

Eine experimentelle Studie, zugleich als Beitrag zur Endothelfrage.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi

einer

hohen medicinischen Facultät

der

k. b. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

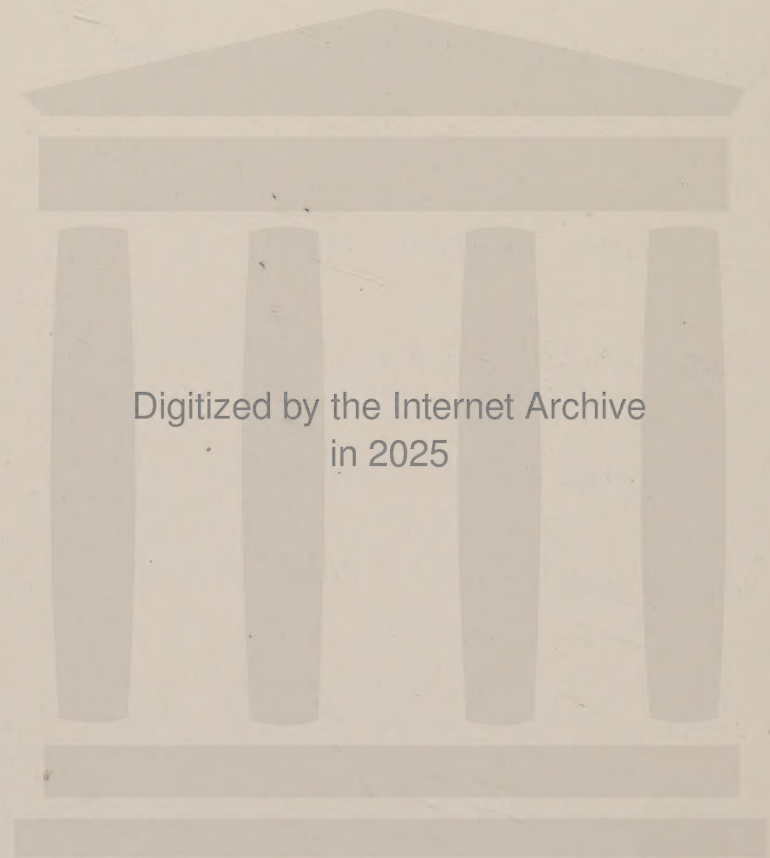
vorgelegt von

Dr. med. Hermann Merkel

I. Assistenten am pathologisch-anatomischen Institut zu Erlangen.

Erlangen 1903.

K. b. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/diebetheiligungd0000herm

Inhaltsverzeichniss.

Seite

Vorbemerkungen 1

A. Einleitung: Charakterisirung des Endothels im Allgemeinen . 3

a) Die Serosaendothelien 5

b) Die Gefäßendothelien 12

B. Die Theilnahme der Blutgefäßendothelien an den productiven Veränderungen der Gefäßwand 16

Schilderung der bisherigen Versuchswege 30

C. Eigene Experimente

Wahl des Fremdkörpers und der Versuchswege 33

I. An peripheren Gefäßen

Versuchsanordnung und Protokolle 40

Zusammenfassung 61

II. Pulmonalembolieen

Versuchsanordnung und Protokolle 65

Zusammenfassung 94

D. Schlußbetrachtungen

Vergleich beider Versuchsreihen und Endresultat 101

Litteraturverzeichniß 109

Vorbemerkungen.

Die Endothelfrage ist eine der umstrittensten in der pathologischen Anatomie, und es ist in Folge dessen auch die Zahl der einschlägigen Arbeiten eine ganz ungeheuer große.

Wenn ich es trotzdem wage, in den folgenden Blättern einen bescheidenen Beitrag zur Lösung dieser Frage zu liefern, so mag dies damit gerechtfertigt erscheinen, daß einerseits immer noch über fundamentale Punkte dieses Gebietes Meinungsverschiedenheiten bestehen, und daß andererseits gerade die Blutgefäßendothelien für sich noch seltener Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen sind, während das Hauptfeld der bisherigen Versuche und Beobachtungen die Endothelien der serösen Häute darstellten.

Was die Gliederung des Stoffes betrifft, so beabsichtige ich zunächst nach allgemeiner Besprechung des Endothelbegriffes einen orientirenden Ueberblick zu geben über den derzeitigen Stand der Endothelfrage überhaupt, indem ich zuerst die Endothelien der serösen Höhlen unter Anführung der wichtigsten einschlägigen Arbeiten bespreche und dann auf die Gefäßendothelien übergehen werde.

In Berücksichtigung der mich speciell beschäftigenden Frage will ich bei der Besprechung der Blutgefäßendothelien nur auf diejenigen Arbeiten eingehen, die sich im Anschluß an Baum-

garten's Monographie (Ueber „die sogenannte Organisation des Thrombus“ 1877) mit den Gefäßveränderungen beschäftigen, wie sie sich nach Unterbindungen, Verletzungen und thrombotischen oder embolischen Verschlüssen der Blutgefäße einstellen.

Daran anschließend werde ich über meine eigenen von einem neuen Gesichtspunkt ausgehenden experimentellen Untersuchungen berichten, wie ich sie im Verlaufe dieses Jahres in doppelter Versuchsordnung ausgeführt habe. Weitaus der größte Theil dieser Experimente wurde im hiesigen pathologischen Institute vorgenommen, vereinzelte im physiologischen Institut mit gütiger Erlaubnis des Herrn Professor Dr. Rosenthal.

Nach der Schilderung der Resultate meiner Versuche, von denen ich natürlich aus äußeren Gründen nur einen Theil anführen kann, werde ich eine kritische Zusammenfassung meiner dabei gewonnenen Erfahrungen als Schluß beifügen.

Ursprünglich hatte ich die Absicht, meine bei den Experimenten gewonnenen Beobachtungen nun mit den am Sectionsmaterial erhobenen Befunden zu vergleichen. Da mir indessen das gesammelte Material noch nicht genügte, habe ich vorgezogen, um den Abschluß der vorliegenden Arbeit nicht noch länger hinauszuziehen, vorerst davon Abstand zu nehmen und mich mit der Nachprüfung meiner experimentellen Erfahrungen am Menschen in einer weiteren Arbeit zu beschäftigen.

Wohl hatte Henle (52)*) schon 1838 das „Oberhäutchen“ der serösen Häute beschrieben und in der Epitheliumschichte das Charakteristische derselben erblickt, ebenso wie Rindfleisch (102) 1862 darauf hinwies, daß den Epithelien der serösen Häute eine Sonderstellung gegenüber denen der äußeren Haut und der Schleimhäute einzuräumen sei, weil man die serösen Höhlen nur als Binnenraum im Bindegewebe betrachten müsse; indessen stammt die Bezeichnung „Endothel“ sowie die präcise Charakterisirung dieses Begriffes von His (58). Er schrieb 1865 darüber: „Alle die Zellenschichten, die den Binnenräumen des mittleren Keimblattes zugekehrt sind, zeigen unter sich so viel Gemeinsames, und sie differiren von der ersten Zeit ihres Auftretens an so erheblich von den Zellschichten, die aus den beiden Grenzblättern hervorgegangen sind, daß man im Interesse physiologischen Verständnisses wohl thun wird, sie von dieser durch eine besondere Bezeichnung zu scheiden, sei es, daß man sie als unächte Epithelien den ächten gegenüber stellt, sei es, daß man sie Endothelien nennt, um mit dem Wort ihre Beziehung zu den inneren Körperflächen auszudrücken.“ Zu diesen Endothelien rechnete er die Auskleidung der serösen Höhlen, der hinteren Hornhautfläche,

*) Die in Klammern beigesetzten Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse angefügte Literaturverzeichniß.

der Gelenkhöhlen sowie der Blut- und Lymphgefäße. His hat erst kürzlich wieder (59) gegenüber Waldeyer und Marchand darauf hingewiesen, daß er keinen Grund einsehe, den Begriff Endothel fallen zu lassen, und legt wiederum ein besonderes Gewicht auf den von ihm schon immer betonten physiologischen Gegensatz im Verhalten von epithelial und von endothelial bekleideten Flächen.

v. Bardeleben (5) hat für die von His bezeichneten Zellen den Begriff der unächten Epithelien angenommen, während Gegenbauer (41) wie Stöhr (112) die Bezeichnung Endothel ebenfalls ablehnen und jene Auskleidungszellen unter das einfache Pflasterepithel einreihen.

Fr. Merkel (81) faßt „die Auskleidung der Pleuroperitonealhöhle als Plattenepithel, welchem man auch, da es geschlossene Höhlen auskleidet, den Namen Endothelien beilegt“; die serösen Höhlen stehen nach ihm in offener Communication mit den aus der Wand abführenden Lymphgefäßen, was neuerdings Grober (43) bestätigt, dagegen Kolossow (67) entschieden bestreitet. Die Innenauskleidung der Gefäße bezeichnet Fr. Merkel ebenfalls als Endothelrohr, welches aus dem Herzen fortgesetzt sei und aus platten, meist parallel der Gefäßachse verlängerten Zellen bestehe.

Kolossow (67) dagegen erklärt auf Grund seiner genauen histologischen Untersuchungen das Pleuroperitonealendothel wie das Blut- und Lymphgefäßendothel für richtige Epithelien.

Kölliker (64) und in ähnlicher Weise Waldeyer (123) trennen nur die Auskleidungszellen der echten serösen Höhlen von den unechten Epithelien ab und rechnen sie den Oberhäuten zu.

Wie unter den Anatomen, so herrscht auch unter den Pathologen hinsichtlich der Bezeichnung Endothel und Epi-

thel keine völlige Uebereinstimmung; ein Theil steht auf dem Boden der His'schen Anschauungen, während eine große Anzahl von Pathologen an der epithelialen Natur des Pleuroperitoneal- und Pericardialendothels festhält und als Endothel nur die Auskleidungszellen der Blut- und Lymphgefäße aufgefaßt haben will. Ribbert (98) und Hansemann (47) wollen die Begriffe Endothel und Epithel rein morphologisch angewandt sehen; Marchand (78) hat den nichts praejudicirenden Ausdruck „Deckzellen", z. B. Serosadeckzellen, vorgeschlagen und sich im Uebrigen auch für die morphologische Auffassung jener Bezeichnungen ausgesprochen.

Haben wir so ganz in Kürze die terminologischen Differenzen gestreift, wie sie zur Zeit noch bestehen, so wenden wir uns nunmehr zur weiteren Charakterisirung der Endothelien.

Wenn ich auch nur die Gefäßendothelien zum Gegenstand meiner Untersuchungen gemacht habe, so sei es mir doch gestattet, zur allgemeinen Orientirung zuerst einen kurzen Blick zu werfen auf die Frage nach den Endothelien der serösen Häute; ich beabsichtige dabei aus der großen Zahl von Arbeiten der letzten Jahre nur einige wichtige heranzuziehen, um zu zeigen, wie sehr verschieden die Ansichten der einzelnen Autoren — Anatomen wie Pathologen — in dieser Frage zur Zeit noch sind.

Schon in entwicklungsgeschichtlicher Beziehung besteht, wie es scheint, keine völlige Uebereinstimmung; wohl herrscht eine solche insofern, als die Serosaendothelien von den Autoren aus dem mittleren Keimblatt abgeleitet werden, indessen soll dieses selbst nach Hertwig (59) durch Ausstülpungsprocesse aus dem primären inneren Keimblatt hervorgehen, während sich z. B. nach O. Schultze (107) das mittlere Keimblatt aus dem äußeren Keimblatt entwickeln sollte.

Die wesentlichste Frage ist die nach der Natur der Pleuroperitonealendothelien; ob sie epithelial oder bindegewebig sind, ob sie im Stande sind, unter pathologischen Verhältnissen Bindegewebe zu liefern oder nicht, und welche morphologischen Veränderungen überhaupt das Deckendothel bei den mancherlei Reizzuständen erleidet.

Darüber sind eine Fülle experimenteller Beobachtungen niedergelegt, aus denen ich nur einige von den Arbeiten herausheben möchte, die sich besonders mit der Frage der Umwandlungsfähigkeit der Pleuroperitonealendothelien in Bindegewebe beschäftigen.

Für die epitheliale Natur der Serosadeckzellen tritt ganz entschieden Kolossow (67) auf Grund seiner experimentellen und seiner normal histologischen Studien ein; er bestätigt u. a. die schon früher von Paladino (89) gemachte, aber wieder in Vergessenheit gerathene Beobachtung, daß die Deckzellen der Pleuroperitonealhöhle sowie des Herzbeutels auch beim Menschen einen Härchen- oder Bürstenbesatz aufwiesen, worin K., abgesehen von anderen rein morphologischen Eigenschaften, den stricten Beweis ihrer epithelialen Natur erblickt; auch auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen spricht er den Serosaendothelien die Fähigkeit zur bindegewebigen Umwandlung ganz entschieden ab.

Einen ganz ähnlichen Standpunkt nimmt neuerdings auch v. Brunn (18) ein, der ebenfalls den Härchensaum — zuerst ohne Kenntniß der früheren Arbeiten — auffand und unter Betonung des rein epithelialen Charakters diesen Zellen die Fähigkeit der Bindegewebsbildung energisch abspricht.

Dabei mag die Bemerkung eingeschaltet sein, daß sich diese Endothelien mit Härchensaum auch u. U. dem freien Exsudat beimengen können; so habe ich mich ganz sicher davon überzeugt, daß diese großen

mit zartem Härchensaum versehenen Endothelien in der frischen Punctionsflüssigkeit bei einem Fall von Pleuritis carcinomatosa zu finden waren. In Exsudaten und Transsudaten von Leichen habe ich den Befund bisher nie erhoben. Im Uebrigen fehlen in den einschlägigen klinischen Lehrbüchern entsprechende Angaben vollständig.

Auch wäre an dieser Stelle wohl noch auf die eigenthümlichen Veränderungen an den Pleuraendothelien hinzuweisen, über die Borst (12) berichtet, und die entweder als Vacuolenbildung oder als Secretionsvorgänge in den Endothelzellen aufgefaßt werden müssen.

Auch Ribbert (98) stellt auf Grund der Veränderungen, welche die Endothelien bei Entzündungsvorgängen aufweisen, dieselben den Epithelien an die Seite und will sie von den eigentlichen Bindegewebszellen streng getrennt wissen, ebenso sein Schüler Hinsberg (57).

v. Büngner's (21) umfassende experimentelle Untersuchungen bringen ihn ebenfalls zu dem Urtheil, daß zwischen Serosaendothelien einer- und Bindegewebszellen andrerseits streng geschieden werden müsse, und ebensowenig gelang es Büttner (22) trotz mannigfacher Variirung seiner Experimente die Umwandlung von Serosaendothelien in Bindegewebe zu constatiren.

Orth (86) konnte zwar nichts Sicheres über die Betheiligung des Endothels bei productiven Entzündungen der serösen Häute ermitteln, constatirt jedoch als Resultat der Gaylord'schen Experimente, daß an der Pleura nur da ein Hervorsprießen von Bindegewebe statt habe, wo eine Lücke im Pleuraendothel vorhanden sei.

Nach den Untersuchungen von Heinz (50, 51, 52) gälte das Gleiche auch für die bindegewebigen Verwachsungen im Bereich der Bauchhöhle.

Indessen stehen eine Reihe von Forschern auf einen ab-

weichenden Standpunkt in dieser Frage. Die Franzosen Cornil (28), L étulle (70), R anvier (28, 96) und V ermorel (119) treten dafür ein, daß die Serosaendothelien überhaupt nichts Anderes als modificirte Bindegewebszellen seien: sie schwellen bei Entzündungsvorgängen, z. B. des Netzes, an, bilden ein Maschenwerk verzweigter und anastomosirender Elemente, die nach Ablauf der Entzündung wieder ihre endotheliale Beschaffenheit zurückgewinnen.

Nach R indfleisch (102) sind die Serosaendothelien plattgedrückte B indegewebszellen, welche im Stande sind, die frühere Kugelgestalt wieder anzunehmen, wenn sie ein pathologischer Reiz trifft.

K undrat (69) war von den deutschen Autoren wohl der erste, der die Entwicklung von Bindegewebe aus den Peritonealendothelien nachweisen zu können glaubte (1871); indessen steht erst R oloff (103) auf einem ähnlich extremen Standpunkt wie die französischen Autoren. Trotzdem derselbe auf Grund seiner Untersuchungen den d irecten Uebergang des hohen Ovarialkeimepithels in das Serosaendothel nachweisen konnte, glaubt er doch bestimmt (auf Grund seiner Untersuchungen an periophoritischen Peritonealadhäsionen), daß sich Serosaendothelien in Fibroblasten und in typisches Bindegewebe umwandeln könnten, und daß sich aus den obersten Zelllagen des Granulationsgewebes wiederum ein Endothelbelag herausdifferenzire. Diese Resultate sind jedoch durch die Nachuntersuchungen von H insberg (57), von N eumann (83), sowie durch die B üttner'sche Arbeit nicht bestätigt worden; auch M archand (75) hat dieselben in Zweifel gezogen.

G raser (42) hat wohl bei seinen experimentellen Untersuchungen über die Vorgänge bei Verwachsung peritonealer Blätter keinen Uebergang von Endothelien in typische Binde-

gewebszellen constatiren können, indessen spricht die Beobachtung, daß er bei Hunden und Katzen mehrfach eine directe Vereinigung gegenüberliegender Endothelflächen schon nach 36 Stunden eintreten sah, entschieden für eine Fähigkeit der Serosaendothelien zur bindegewebigen Umwandlung; er sah nämlich dabei eine Durchflechtung der einzelnen Elemente eintreten, wobei die Endothelien spitze Fortsätze und leichte Andeutung von Spindelform bekamen.

Neuerdings hat freilich Marchand (72) diesen Verwachsungsmodus vollständig von der Hand gewiesen, indem er ebenso wie Muscatello (82) eine fibrinöse Verklebung (d. i. eine wenn auch leichte Entzündung) als unbedingt nöthige Voraussetzung der Verwachsung zweier an einander liegender seröser Flächen annimmt. Indessen müssen nach Marchand dabei nicht nothwendig die Endothelien verloren gegangen sein, wie es Heinz (50) vermuthet.

Graser schränkte später selbst diesen directen Verwachsungsmodus in seiner Häufigkeit ein.

Mehrere eingehende experimentelle Arbeiten Marchand's (72, 73, 74, 75, 76, 77, 78) beschäftigen sich mit den Veränderungen der Serosadeckzellen am lebenden Object besonders mit der eventuellen Bildung von Bindegewebe aus ihnen. Er weist zuerst darauf hin, wie diesen Zellen unter normalen wie pathologischen Verhältnissen sicherlich eine besondere Stellung zukommt, durch welche sie sich von den Zellen des Bindegewebes deutlich unterscheiden, und hat diese Umwandlungsfähigkeit der Serosadeckzellen auch von Anfang an wohl zweifelhaft gelassen. Allein durch seine späteren Untersuchungen konnte sich Marchand davon überzeugen, daß sich die Deckzellen des Netzes bei Fremdkörperreizungen „in großer Ausdehnung unter Verlust ihrer normalen Zellgrenzen in fein fibrilläre Gebilde, schließlich in sternförmig verästelte

Zellen umwandeln. Ein Theil dieser Deckzellen bildet contractile, bewegungsfähige, protoplasmareiche Elemente, die sich in der Umgebung der Fremdkörper anhäufen und dieselben unter Bildung vielkerniger Riesenzellen durch Zusammenfließen isolirter Zellen einschließen. Nach Ablauf der Wucherungsvorgänge und Beendigung der Fremdkörpereinschließung bildet sich ein Theil der gewucherten Zellen wieder in platte Deckzellen, ein anderer Theil in fibrilläres Gewebe um (74)".

In der neuesten Zeit äußert sich Marchand selbst noch vorsichtiger hinsichtlich obiger Befunde, wenn er (72, S. 109) schreibt: „ . . . . Dennoch ist die Betheiligung der Serosadeckzellen an der Bildung des fibrillären Bindegewebes schwer mit Sicherheit festzustellen, da durch das gleichzeitig eindringende tiefere Bindegewebe die Unterscheidung sehr erschwert wird."

Birch-Hirschfeld (10) sowie Paltauf (90) bestätigen gleichfalls die Fähigkeit der Serosaendothelien, sich in Bindegewebe umzuwandeln. Ganz besonders betont jedoch Borst in seinen Arbeiten (14, 15), daß diese Zellelemente bei productiven Entzündungen eine wesentliche Rolle spielten, und hebt hauptsächlich hervor, daß sie am Aufbau des neuen Bindegewebes vor allen betheiligt seien; wenn er auch ihre Fähigkeit in richtige Bindegewebszellen überzugehen, nicht in Abrede stellen will, gibt er doch zu, daß er selbst ganz zweifellose Bilder in dieser Hinsicht nicht habe erhalten können. Er stellt fest (14, S. 36), daß die Serosaendothelien immer noch ihre charakteristischen Eigenschaften beibehalten, daß das aus jenen intraperitonealen Granulationsmassen (bei seinen experimentellen Untersuchungen) hervorgehende Gewebe kein faseriges Bindegewebe, sondern ein solches von „mesemchymatöser Textur" sei, eine Eigenthümlichkeit, die doch auf einen principiellen Unterschied der Serosadeckzellen gegenüber den gewöhnlichen

Bindegewebszellen hindeutet. Borst weist dabei auch mit Recht auf die von ihm und zahlreichen anderen Autoren [1]) beobachteten eigenthümlichen drüsenähnlichen Gebilde hin, die sich theils in der normalen Subserosa, nicht selten aber in den durch organische Auflagerungen, Verwachsungen und Verdickungen der serösen Häute entstandenen Gewebsmassen vorfinden, und welche aus gewucherten Endothelien entstanden sind; er erblickt in solchen eigenthümlichen Bildern — wie er sich ausdrückt — „eine Rückkehr der Serosaendothelien zur Cölomnatur".

In ganz klassischer Weise konnte ich diese Vorgänge am Peritonealendothel studiren in einem Fall von sog. Pseudomyxoma peritonei (Sect. Nr. 208|1901), wo sich von einem Hydrops spurius des Processus vermiformis aus die Gallertmassen in die freie Bauchhöhle ergossen hatten. Es hatte sich nämlich einerseits an den Stellen des Bauchfells, an denen eine Organisation der Gallertmassen nicht eingetreten war, der darunter liegende flache Serosaüberzug in einen Saum hoher cubischer bis cylindrischer Zellen umgewandelt, welche Gallerte und Serosa gegen einander abgrenzten, und andrerseits fanden sich mitten in den Gallertmassen oft geschlossene, drüsenähnliche, aus cubischem und cylindrischem Epithel bestehende freie Gebilde vor, wie sie, soweit ich die einschlägige Literatur kenne, noch nicht bei diesem Pseudomyxoma peritonei beschrieben worden sind; es ist aber ganz zweifellos, daß diese Zellen als abgestoßene und secundär gewucherte Serosaendothelien anzusprechen sind.

Derartige positive Befunde zwingen förmlich zur Annahme einer epithelialen Natur der Serosaendothelien, und wenn dem die experimentellen Resultate bei der Fremdkörpereinheilung von Marchand u. A. entgegen gehalten werden sollten, so erinnere ich an Marchand's eigene Angabe, daß es doch

---

[1]) Rengli (97), R. Mayer (80), Marchand (77, 78), Ribbert (98, 99), W. A. Freund (37).

sehr schwer ist, mit Sicherheit die aus der Tiefe dringenden Bindegewebselemente auszuschließen!

Dieser kurze orientirende Ueberblick über eine Zahl einschlägiger neuerer und älterer Arbeiten hat uns gezeigt, daß trotz der Fülle der Beobachtungen diese wichtige Frage immer noch der Entscheidung harrt, und daß es immer noch zweifelhaft ist, ob sich die Serosaendothelien unter pathologischen Verhältnissen in Bindegewebe umwandeln können oder nicht.

Wie steht es nun aber in dieser Hinsicht mit dem

Gefäss-Endothel?

Soweit die Lymphgefäße in Betracht kommen, möchte ich nur kurz bemerken, daß auch hier schon die entwicklungsgeschichtliche Seite der Frage noch der Entscheidung harrt. Ebenso sind auch die Ansichten über die Stellung und das pathologische Verhalten der Lymphgefäßendothelien noch getheilt. Die letzteren werden von der Mehrzahl der Autoren (Marchand 72, S. 111) den Blutgefäßendothelien gleichgestellt, während die Auskleidungszellen der Bindegewebsspalten meist als Bindegewebszellen bezeichnet werden[1]). Recklinghausen (cit. bei Marchand 26) hatte die Fähigkeit der Bindegewebszellen zur Umwandlung in Lymphgefäßendothelien oder -epithelien als wahrscheinlich angenommen, was andere Autoren (Teichmann, Ranvier etc.) bestreiten.

Borst (14) läßt aus den Lymphgefäßendothelien umgekehrt Bindegewebe hervorgehen, während Ribbert (98) diesen Elementen die Fähigkeit der intracellulären Fibrillenbildung

[1]) Ribbert (98) rechnet auch diese Zellen zu den Endothelien.

abspricht. Auch Marchand (72, S. 112) schreibt: „es machen neuere Beobachtungen über die Entwicklung der Lymphgefäße immer wahrscheinlicher, daß die Endothelzellen derselben ebenso verschieden von den Bindegewebszellen sind, wie die der Blutgefäße."

Bezüglich des Verhaltens der Lymphgefäßendothelien bei specifischen Entzündungen sowie beim Wachsthum maligner Geschwülste verweise ich auf die Arbeiten Borst's (14, 15), aus denen hervorgeht, daß diese Zellen bei jenen Processen hochgradig betheiligt sind.

Wir wollen uns nunmehr zu den Blutgefäßendothelien wenden, die den eigentlichen Gegenstand meiner Untersuchungen bilden.

Es sei hier vorausgeschickt, daß auch hinsichtlich des Blutgefäßsystems eine einheitliche entwicklungsgeschichtliche Auffassung noch nicht besteht, ja „es ist die Frage nach dem Ursprunge der Gefäßendothelien und des Blutes," wie Hertwig (54) schreibt, „eine der unklarsten auf dem Gebiete der vergleichenden Entwicklungsgeschichte".

Zunächst besteht noch eine principiell verschiedene Auffassung hinsichtlich der Entstehung des Blutgefäßsystems einer- und der Bindesubstanzen andrerseits. Kölliker (64) hat bereits 1871 betont, daß die Bindesubstanzen in allen Primitivorganen des Mesoblastes in loco entstehen, und weist neuerdings (65) darauf hin, daß dieselben entständen „ohne Mitbetheiligung der Blutgefäße und des Blutes". Auch Rabl (95) trennt aufs Schärfste Gefäß- und Mesenchymanlagen von einander. His, der früher fest von der Zusammengehörigkeit des Capillar- und Bindegewebes überzeugt war, kam auf Grund eingehender eigener Untersuchungen dazu, daß er Rabl Recht

geben und eine Trennung der Gefäß- und Bindesubstanzanlagen anerkennen mußte (59).

Im Gegensatz dazu stehen die Autoren, die einen genetischen Zusammenhang zwischen Bindesubstanz und Blut annehmen; aber über die Art der Entstehung des Gefäßsystems sind auch sie nicht einer Meinung; Hertwig (54, S. 232) theilt sie in zwei Hauptgruppen:

Nach der ersten Auffassung, schreibt er, entwickeln sich die Gefäßhohlräume aus Spaltlücken, welche bei der Anlage des Mesenchyms zwischen den Keimblätter frei bleiben; eine Abgrenzung erhalten diese Räume dadurch, daß benachbarte Mesenchymzellen sie einzuscheiden beginnen und sich zu einem Gefäßendothel an einander legen; die geformten Elemente entstehen an einzelnen Stellen der Blutbahn durch Wucherung und Ablösung von Zellen des Mesenchyms. Nach einer zweiten Ansicht bilden sich die Gefäße in der Weise, daß sich im Mesenchymgewebe Zellen in Reihen an einander legen, und daß sich die Zellstränge im Innern aushöhlen, wobei die oberflächlichsten Zellen die Endothelwand liefern, während die übrigen Zellen zu Blutkörperchen werden.

Völlig von allen andern Darstellungen abweichend ist die von C. K. Hoffmann (60) gegebene; denn nach ihm sollen bei Acanthias die Endothelröhren des Herzens und der Aorta als unmittelbare Ausbuchtungen des Darmepithels entstehen.

Was nunmehr die Stellung des Gefäßendothels zu den Serosadeckzellen betrifft, so werden beide von einem großen Theil der Autoren für gleichwerthig gehalten, so z. B. von Ribbert (98), der ja den Begriff Endothel rein morphologisch aufgefaßt wissen will, und ebenso glaubt Borst (14) auf Grund seiner Beobachtungen, „daß der Pathologische Ana-

tom keine Ursache hat, zwischen Epithel der Pleuroperitonealhöhle und dem Endothel der Blut- und Lymphgefäße streng zu scheiden". Daß Stöhr (112) ebenfalls beide Zellarten gleichstellt und sie zum einfachen Pflasterepithel rechnet, habe ich bereits eben hervorgehoben. Auch Kolossow (67) weist durch seine Untersuchungsmethoden die große morphologisch-histologische Uebereinstimmung beider Zellarten nach; freilich constatirt er manche Differenzen zwischen denselben, und insbesondere bemerkt er gleich, daß es ihm nie gelungen sei, weder unter normalen noch unter pathologischen Verhältnissen an den Gefäßendothelien den für die Serosaendothelien nachgewiesenen Härchensaum zu constatiren, indessen will Paladino (89) auch an den Gefäßen von Embryonen Flimmercilien gefunden haben.

Es ist bereits von mehreren Autoren auf die Möglichkeit einer secretorischen Function der Serosaendothelien hingewiesen worden, und ich habe oben auch der Beobachtung von Borst (12) am Pleuraendothel in diesem Sinne Erwähnung gethan; bekanntlich hat ja Heidenhain (48) für das Serosa- wie für das Gefäßendothel secretorische Vorgänge angenommen, die von Orlow (85) für das Peritonealendothel und von Hamburger (45, 46) bezüglich des Gefäßendothels bestätigt worden sind. Cohnstein (26, 27) dagegen glaubte jene Beobachtungen einfach durch osmotische Verhältnisse erklären zu können, und ich bemerke hier, daß auch His (58, 59, S. 295) als charakteristisch hervorhebt, daß Endothelschichten nie als secernirende Flächen aufträten im Gegensatz zu den echten Epithelien, daß sie dagegen für Transsudate durchgängig seien und zwar in beiderseitiger Richtung.

Eine weitgehende Aehnlichkeit zeigt sich auch zwischen Serosaendothelien und Gefäßendothelien hinsichtlich ihres Ver-

haltens bei pathologischen Reizzuständen; gleichwie von den Autoren übereinstimmend darauf hingewiesen wird, daß unter solchen Verhältnissen die Serosadeckzellen ihre normale platte Gestalt aufgeben und halbkugelig, cubisch, ja selbst cylindrisch werden können, so sehen wir derartige Veränderungen außerordentlich häufig auch an den Gefäßendothelien auftreten. Marchand, Ribbert, Borst u. A. haben darauf hingewiesen, daß dadurch an Lymphgefäßen völlig drüsenähnliche Bildungen zu Stande kommen, und auch an den Blutgefäßen können ähnliche Gestaltsveränderungen außerordentlich häufig beobachtet werden. Baumgarten (5) hat wohl zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, wie bei solchen Reizzuständen die Gefäßendothelien ganz epithelähnliches Aussehen annehmen können, und hat auf die onkologische Bedeutung derartiger Befunde hingewiesen (l. c., S. 50).

Müssen wir auch im Auge behalten, daß das Gefäßendothel hinsichtlich seiner Bildungsgeschichte von den serösen Endothelien abweicht (His), so geht doch aus den obigen Ausführungen zur Evidenz hervor, daß zwischen beiden Auskleidungszellen eine weitgehende Uebereinstimmung besteht, und es drängen sich uns in Folge dessen sofort die Fragen auf: Können wir auch beim Gefäßendothel eine Fähigkeit zur Umwandlung im Bindegewebe erwarten oder nicht, und welchen Antheil nehmen denn bei productiven Entzündungen der Gefäßwandung die Blutgefäßendothelien?

Nur um von vornherein zu zeigen, wie auch in diesen Punkten die Meinungen der Autoren aus einander gehen, will ich hier auf Marchand und Borst hinweisen. Beide bestätigen wohl die Fähigkeit der Serosadeckzellen zur Umwandlung in Bindegewebe; während nun aber Borst auch hinsichtlich der Gefäßendothelien den gleichen Standpunkt vertritt,

bezeichnet Marchand diese Umwandlungsfähigkeit der Gefäßendothelien als „mindestens fraglich“, ja in neuerer Zeit scheint er sich vollständig ablehnend dagegen zu verhalten (78, 72).

Es ist wiederum eine große Zahl von Arbeiten vorhanden, in denen die Lösung dieser Fragen durch experimentelle und sonstige Untersuchungen erstrebt wird. Die Autoren gehen dabei von verschiedenen Gesichtspunkten aus; theils sind es Beobachtungen bei allgemein entzündlichen Processen der Gefäße und bei Arteriosklerose, theils wurde das Verhalten der Gefäßwand und besonders des Endothels bei specifischen Entzündungen zum Gegenstand der Beobachtungen gemacht, wobei das Hauptgewicht auf die Endothelbetheiligung bei tuberculösen und syphilitischen Processen gelegt wurde, und endlich finden sich auch Untersuchungen über das Verhalten des Endothels beim Wachsthum maligner Geschwülste.

Allein weitaus die größte Zahl von einschlägigen Beobachtungen über das Verhalten des Blutgefäßendothels ist niedergelegt in den Arbeiten, die sich mit der Thrombenorganisation, mit Gefäßunterbindungen wie Gefäßverletzungen und den sich daran anschließenden Veränderungen der einzelnen Gefäßwandschichten beschäftigen.

Meine eigenen experimentellen Untersuchungen über das Gefäßendothel gehen gleichfalls vom Standpunkt der Thrombenorganisation aus, wobei ich hoffen durfte, durch eine neue Modification der Experimente zu klareren und eindeutigeren Ergebnissen zu kommen, als es bis jetzt der Fall gewesen war!

Bevor ich jedoch zur Schilderung meiner eigenen Versuche wie der gewonnenen Resultate übergehe, ist es unerläßlich, zunächst in gedrängtester Kürze an der Hand der Litteratur einen Ueberblick zu geben über den derzeitigen Stand unserer Frage.

Die einschlägigen Arbeiten, die in großer Zahl sowohl von Chirurgen wie von Pathologen veröffentlicht worden sind, zeigen am deutlichsten das große Interesse, das man von beiden Seiten besonders dem thrombotischen wie dem operativen Verschluß der Gefäße und den daran sich anschließenden Vorgängen in den Wandschichten entgegengebracht hat. Ich kann darauf verzichten, an dieser Stelle die historische Entwicklung der Frage nach der Thrombenorganisation darzustellen, da dies uns einerseits zu weit von unserm Thema abführt und andererseits in den verschiedensten Arbeiten ausgedehnte Berücksichtigung erfahren hat; nur darauf möchte ich hinweisen, daß die ursprüngliche Meinung der Autoren die war, es gehe von den Elementen des Thrombus selbst — zumeist von den weißen Blutkörperchen — die Organisation und seine Umwandlung in Bindegewebe aus. Diese Ansicht hat vor den Untersuchungsresultaten exacterer Methoden nicht Stand halten können, und ganz besonders war es die im Jahre 1877 erschienene Monographie von Baumgarten (5), welche jene Annahme definitiv widerlegte und durch sorgfältige Untersuchungen zu festen abschließenden Resultaten führte, die größtentheils auch heute noch als allgemein geltend betrachtet werden. Nach ihm findet die Organisation des Thrombus von der Gefäßwand aus statt, und zwar 1. *durch Wucherung des Gefässendothels*, 2. *durch gefässführendes Granulationsgewebe*,

das aus der Gefässwand und dem umliegenden Gewebe stammt und durch die bei der Ligatur gesetzten Rissstellen ins Lumen eindringt. Eine Betheiligung der Thrombenbestandtheile selbst an der Organisation findet nie statt.

Freilich hatten schon vor den verdienstvollen Untersuchungen Baumgarten's eine Reihe von Autoren, wie Cohn (24), Durante (32a u. b), Friedländer (38), Thiersch (114), Waldeyer (124) und Riedel (101), auf die Betheiligung des Endothels an der Thrombenorganisation, der Gefäßvernarbung und Gefäßobliteration hingewiesen, während hinwiederum schon damals Andere, wie Weber (125, 126), Billroth (9), Kocher (63), Tschausoff (118) und Szuman (113), dieselbe entschieden in Abrede stellten. (Eine dritte Reihe von Autoren, wie Bubnoff (20), Czernay (29), Dudukaloff (31) sowie Wagner (122), konnten zu keinem sichern Resultat darüber kommen.)

Baumgarten ist indessen auf Grund seiner Experimente fest davon überzeugt, daß die Gefäßendothelien bei der Thrombenorganisation eine rege productive Thätigkeit entfalten, daß sie durch Neubildung von Zellen und einer anfangs homogenen und weichen, später festen und stellenweise faserigen Intercellularsubstanz ohne Concurrenz anderer Elemente der Metamorphose zu Bindegewebe fähig sind. Dabei ist diese reine, ungemischte Endothelwucherung immer gefäßlos (l. c. p. 87); sie zeigt nach B.'s Anordnung der Versuche theilweise einen das Lumen concentrisch oder excentrisch verengernden Typus, nicht selten sieht man aber auch die Endothelwucherung unregelmäßig in Gestalt von Sprossen und Balken in das Gerinnsel hineindringen. — So ist für ihn die Bindegewebsnatur der Endothelien außer Frage und irgend welche morphologische

oder embryologische Bedenken, diese Rolle den Endothelien zuzugestehen, hat Baumgarten nicht.

Auf diese grundlegenden Untersuchungen hin entstanden nun in der Folgezeit eine große Anzahl weiterer Arbeiten, die durchaus nicht alle den von Baumgarten vertretenen Standpunkt einehmen. Eine kurze Uebersicht möge das beweisen:

Schon Auerbach's (3) Untersuchungen, die zu gleicher Zeit wie die Baumgarten's vorgenommen wurden, constatiren keine Betheiligung des Endothels an der Bindegewebsbildung, die nach Ligatur zur Obliteration des Gefäßes führen soll; dagegen findet er wie B. die cubische Erhebung der Endothelien, oft auch Kernvermehrung und Aufquellung sowie Abstoßung der Zellen.

N. Schulz (106) bestreitet den Endothelien jede active Betheiligung an dem Verwachsungs- und Vernarbungsproceß und damit auch die Bindegewebsbildung; indessen meint sie, daß die einwandernden weißen Blutkörperchen sich eventuell in eine neue Endothelauskleidung umwandelten.

Auch Foà (35) spricht bei der Thrombenorganisation dem Endothel jede Proliferationsfähigkeit ab und läßt das Bindegewebe nur (s. Baumgarten) von den Rißstätten der Wandung aus in's Gefäßlumen eindringen.

Die Pfitzer'sche Arbeit (92) stellt fest, daß sich an den durch Schnitt verletzten Blutgefäßen sehr bald eine neue Zelldecke endothelähnlicher Art über dem Defect findet, die jedoch entgegen der Ansicht von Schulz nach Pf. nur durch Proliferation der ursprünglichen Gefäßendothelien entstanden sein kann; auch schieben sich zwischen Endothelschichte und Elastica interna eine oder mehrere Zelllagen ein, die mit Sicherheit vom

Endothel abgeleitet werden und bindegewebiger Natur sein sollen.

Senftleben (108) hat im Innern seiner abgetödeten und in die Bauchhöhle von Kaninchen eingebrachten Gefäßstücke vascularisirtes Bindegewebe vorgefunden, das er aus eingewanderten Wanderzellen ableitet, den gleichen Befund erhielt er nach doppelter Unterbindung der Carotis in der Continuität; auch Cohnheim (25) hat die Richtigkeit dieser Versuchsresultate, die Baumgarten mit Recht in Zweifel zog, ausdrücklich vertheidigt und insbesondere jede Theilnahme des Endothels an der Organisation in Abrede gestellt. Den Beweis, daß das bei den Senftleben'schen Experimenten im Lumen der abgetödeten Gefäßstücke auftretende gefäßhaltige Bindegewebe von außen stammt, theils durch Einwuchern vom freien Ende her, theils (an der doppelt ligirten Carotis z. B.) durch directen Einbruch an den Ligaturstellen, hat die Nachuntersuchung von Burdach (19) bald erbracht. Der Engländer N. Senn (109) dagegen hat nach doppelten Gefäßligaturen den definitiven Verschluß des Lumens direct durch Endothelwucherung mit oder ohne Bindegewebsbetheiligung eintreten sehen.

Auch Heineke (49) gibt der Ueberzeugung auf Grund eigener Untersuchung Ausdruck, daß die bindegewebige Thrombenorganisation von den Gefäßendothelien ausgehe. Zahn (129) geht indessen noch viel weiter; denn nach seiner Auffassung wird bei Querrissen der Arterie nicht nur der Intimadefect, sondern sogar die Medialücke durch Endothelproliferation ausgefüllt, was Marchand (72) neuerdings entschieden bestreitet.

Birch-Hirschfeld (10) hat es in seinem Lehrbuch unentschieden gelassen, ob das neugebildete Bindegewebe im Lumen des thrombosirten Gefäßes durch eindringende Wander-

zellen gebildet wird, oder ob es aus den wuchendern Gefäßendothelien hervorgeht.

Thoma (115, 116) wie Heuking (56) berichten als zweifelloses Ergebniß ihrer Untersuchungen den directen Uebergang der Endothelsprossen in faseriges Bindegewebe.

Die folgende Arbeit von Pick (93) ist deswegen besonders bemerkenswerth, weil er in Erweiterung der Baumgarten'schen Befunde bei seinen doppelten Unterbindungen (ohne Eröffnung der Gefäßscheide!) in den verschiedenen Wandschichten, besonders aber in den Endothelien Mitosen constatiren und damit den directen Beweis ihrer Proliferationsfähigkeit erbringen konnte[1]). Er schildert die Endothelien in den ersten 5 Tagen vergrößert, bald kolben- oder birnförmig ins Lumen ragend, später findet er sie bald als breite Zellbalken, bald wieder als aus einer einzigen Zellreihe bestehende Stränge strahlenförmig gegen das Lumen ziehend und dadurch den Thrombus in unregelmäßiger Weise zertheilend. In anderen Fällen war die Endothelwucherung mehr pilzförmig der Wand aufsitzend; „manchmal sproßten aus dem Endothel lange, schmale Ausläufer vor, meist jedoch breitere, spindelförmige oder sternförmige oder ganz endothelähnliche Zellen, die man beobachten konnte.“ Nach 3 Wochen fand er in der Nähe der Ligatur zwei Drittel des Gefäßlumens verschlossen durch eine concentrische, aus spindligen Zellen bestehende Endothelverdickung.

Nach Delepine (30) soll freilich die Thrombenorganisation von der Gefäßintima ausgehen, ob aber von deren bindegewebigen Bestandtheilen oder vom Endothel, läßt er unentschieden.

Orth (87) hat wohl die Fähigkeit des Pleuraendothels (s. o.) zur Umwandlung in Bindegewebe bestritten, dagegen

[1]) Auch Böttcher (16) hat bei seinen Unterbindungsversuchen Endothelmitosen constatirt.

steht er in der Auffassung der Gefäßendothelbetheiligung auf dem Standpunkt Baumgarten's: er schreibt: „bei intacter Venenwand entsteht zunächst eine Wucherung der Endothelzellen, indem sich dieselben zuerst verdicken, so daß sie kubischem Epithel gleichen, dann sich vermehren, so daß zellige Verdickungen der Intima entstehen. Da, wo eine bindegewebige Intima unter dem Endothel vorhanden ist, können auch ihre Zellen an der Wucherung sich betheiligen. Die Wucherung ist nicht unbeschränkt; bei kleineren Gefäßen kann durch sie ein vollständiger Verschluß herbeigeführt werden, bei größeren aber hört nach einiger Zeit die weitere Neubildung auf, indem die obersten Zellen sich wieder zu Endothelien umbilden, die in den tieferen Schichten liegenden sich dagegen in der gewöhnlichen Weise der Inoblasten in faseriges Bindegewebe umwandeln, wenn nicht Blutgefäße (— die aus den Vasa vasorum stammen und von Bindegewebe begleitet sind —) in die Neubildung hineinwachsen, und dadurch eine weitere gute Ernährung gewährleistet wird. — Hiermit sind also die Endothelien nach Orth befähigt, faseriges Bindegewebe zu bilden, aus dessen oberster Schichte sich wieder (ähnlich wie es Roloff für das Peritonealepithel behauptet) ein flacher Endothelbelag herausdifferenzirt.

Zu ganz andern Resultaten gelangte aber Appolonio (1) nach seinen Untersuchungen bei einfachen Unterbindungen; er constatirt schon nach den ersten Tagen Schwellung, Abstoßung, sowie völligen Verlust des Endothels, während Granulationsgewebe durch die Unterbindungsstelle ins Lumen eindringt. In einiger Entfernung von der Ligatur findet A. wohl eine bindegewebige Intimaverdickung unter Bildung eines an flachen und polyedrischen Zellen reichen Keimgewebes (?); dasselbe soll jedoch nicht von den Endothelien abstammen.

Nach Weigert's (127) Ansicht dürfte das Endothel nur dazu dienen, dem Thrombus einen neuen Endothelüberzug zu verschaffen und etwaige Spalten desselben, die sich durch Retraction und Resorption oder dergl. bilden, auszukleiden; die Durchwachsung der Thrombusmasse mit jungem Gewebe nimmt nach W. stets von endothelentblößten Stellen der Gefäßwand ihren Anfang; das Endothel ist also nach W. nicht die Matrix des organisirenden Bindegewebes.

Auch Beneke (8) rückt die Bedeutung des Endothels bei der Thrombenorganisation ebenfalls bedeutend in den Hintergrund gegenüber den Baumgart'schen Anschauungen[1]) und hebt ganz besonders (S. 119) hervor, daß bei Auflösung der Membrana elastica interna Fibroblastenwucherungen aus der Media leicht für Intima- (bezw. Endothel-)wucherungen gehalten werden könnten, daß sich ferner Fibroblasten ganz plattenförmig über die Innenfläche der Gefäßwand vorschieben und somit vollkommen endothelartig werden könnten. Ebenso hält auch B. die Beobachtung für Täuschung, daß der den Thrombus umhüllende Fibroblastenmantel an der Umschlagestelle direct aus dem Gefäßendothel hervorgehe, wie Thoma, Heuking u. a. behauptet hatten.

Die Arbeit von Kolossow (67) führe ich nur deswegen hier nochmals an, weil er bei der epithelialen Auffassung des Gefäßendothels wie des Pleuroperitonealendothels eine Fähigkeit zur Umwandlung in Bindegewebe absolut bestreitet.

Pekelharing (91) und Sokoloff (110) beobachten beide bei ihren doppelten Unterbindungen die Umwandlung der

---

[1]) Obwohl B. die Gefäßendothelien als modificirte Bindegewebszellen auffaßt, die nur flächenartig angeordnet wären und zu dem Blutdruck offenbar in besonderem Abhängigkeitsverhältniß stünden.

gewucherten Endothelien in Bindegewebe (Mitosen!). P. findet zwischen den Ligaturen dicht an der Gefäßwand Gewebe, das nur der Endothelschichte entstammen kann; an den ins Gefäßlumen hereinragenden, oft großen Endothelsprossen constatirt er nach 10 Tagen das Auftreten von fibrillärer Intercellularsubstanz.

Freudweiler (36) dagegen hat (unter Ribbert) bei seiner experimentell erzeugten Phlebitis das Verhalten des Endothels studirt; er fand dabei wohl Aufquellung, cubische Gestaltsveränderungen und Vermehrung bis zu mehrfachem Belag der Intima; indessen entwickelte sich daraus keine bindegewebige Intimaverdickung, sondern die Intima wurde allmählich wieder weniger voluminös und zuletzt einschichtig.

Tillmanns (117) tritt der Anschauung von der in Frage stehenden Umwandlungsfähigkeit der Endothelien bei, wenn er in seinem Lehrbuch bemerkt „. . . durch Wucherung der Gefäßendothelien bilden sich (im thrombosirten Gefäß) vielgestaltige Bildungszellen, welche sich dann in fibrilläres Bindegewebe umwandeln“; seine experimentellen Untersuchungen an mit Alkohol gehärteten Gefäßstückchen dürften ebensowenig mehr Beweiskraft haben, wie z. B. die von Senftleben angestellten.

Borst (14, 15) hat sich ebenfalls, wie er schreibt, auf Grund eigner Untersuchungen von der Betheiligung des Gefäßendothels bei der Thrombenorganisation überzeugen können, die theils in der Bildung von jungem, den Thrombus ersetzenden Bindegewebe, theils in der Neubildung von Capillaren bestehe. — Es mag hier der Platz sein, auf eine weitere Bedeutung der Gefäßendothelien für die Entzündung hinzuweisen, wenn dieselbe auch streng genommen nicht zu unserm vorliegenden Thema gehört. Coën (23) hatte bereits bei seinen experimentellen Jodpinselungen der Haut Mitosen in den Gefäßendo-

thelien vorgefunden. Ebenso sah auch Nikikoroff (84) bei seinen Versuchen lebhafte Kerntheilungen an den Endothelien der Blutgefäße, was v. Büngner (21) vom 3. Tag an gleichfalls constatirt; Borst (l. c.) hat die gleiche Beobachtung gemacht, und ich selbst sah ebenfalls solche Mitosen in oft ziemlich weit vom Entzündungsherd entfernten Gefäßen vorkommen; da aber auch zweifellos Abstoßung solcher gewucherter Endothelien und in denselben noch Kerntheilungsfiguren vorkommen, wie auch Borst und Verfasser selbst bestätigen können, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß derartige Endothelelemente dem Gefäßinhalte sich beimengen, vielleicht aber auch an der Emigration theilnehmen könnten[1]); von welcher Bedeutung — die bindegewebige Natur der Endothelien vorausgesetzt — dieses Eindringen gewebsbildender hämatogener Elemente ist, darauf hat bereits Borst (14) aufmerksam gemacht und hat gegenüber dem Marchand'schen Bedenken (75 p. 118) auch neuerdings (15) wieder auf derartige sichere Beobachtungen hingewiesen.

Ich möchte an dieser Stelle auch die unter Borst (13) angefertigte Arbeit Sagebiel's betr. die Organisation einer frischeren in einen praepatellaren Schleimbeutel erfolgten Blutung erwähnen. Wenn auch hier die Verhältnisse insoferne anders liegen, als die Synovialmembran keine endo- oder epitheliale Auskleidung mit besonderer Differenzirung (Merkel, Volkmann) besitzt, — was übrigens, wie ich sehe, von anderen Autoren, wie Stöhr, v. Bardeleben, Virchow (121) u. A. bestritten wird —, so interessirt uns doch für unser Thema, daß die aus der Wandung erfolgte Bindegewebsneubildung lange Zeit völlig gefäßlos blieb; denn wir erkennen daraus, daß diese That-

[1]) Eine Möglichkeit, die bereits Graser (42), Baumgarten (6a) und Böttcher (16) betont hatten.

sache nicht ein unbedingtes Charakteristikum der reinen, ungemischten Endothelwucherung ist, wie es nach den Bemerkungen Baumgarten's (5 S. 58, 68, 87) fast erscheinen könnte, und ferner interessirt uns in jenem Fall, daß sich die eingewanderten leukocytären Elemente in der Blutmasse zweifellos (?) vermehrten, sowie daß sie sich unter Abplattung ihrer Zellleiber den Fibrinbälkchen anlagerten, ähnlich wie Bindegewebselemente, natürlich ohne Bindegewebe zu bilden; das letztere wurde von bindegewebigen Wandbestandtheilen geliefert, die sich theils in der Continuität über die Fibrinbälkchen fortschoben, theilweise aber frei die Bluträume durchwandernd sich an dieselben anlegten und nach einiger Zeit Fasergewebe bildeten.

Ribbert (100) enthält sich in seinem Lehrbuch der allg. patholog. Anatomie einer Aeußerung über die Endothelbetheiligung bei der Thrombenorganisation völlig, wenn er schreibt, daß „die Thrombenmasse allmählich durch neugebildetes Bindegewebe ersetzt wird, welches von der Gefäßwand aus hineinwächst;“ er betrachtet den Organisationsvorgang als einen Entzündungsproceß, hervorgerufen durch die todte Thrombenmasse.

Auch Schmaus (105) bemerkt nur: „der Thrombus wird nach und nach durch das von der Intima aus in ihn hineinwachsende Gewebe ersetzt.“

Ziegler (131) freilich mißt auch neuerdings den Endothelien eine bedeutende Rolle zu: „Das neue Bindegewebe“ schreibt er, „entwickelt sich zunächst aus wuchernden Endothelien; sind letztere bei der Bildung des Thrombus zu Grunde gegangen, so müssen Bildungszellen aus den verschiedensten Schichten der Gefäßwand einwandern; der Thrombus selbst hat an der Organisation keinen Antheil, er ist eine todte Masse, welche auf die Umgebung entzündungserregend wirkt.“

v. Brunn (18), der jüngst wieder auf Ziegler's Veranlassung hin die Endothelfrage in Angriff genommen hat, beschäftigt sich zwar nur mit dem Pleuroperitoneal- und Pericardialendothel, dessen rein epithelialen Charakter er auf's Schärfste betont, indessen scheint er bei der großen Uebereinstimmung der Serosadeckzellen mit den Gefäßendothelien geneigt, auch den letzteren die Fähigkeit der Bindegewebsbildung zu bestreiten und ihnen in Folge dessen eine von den jetzigen Anschauungen abweichende Rolle bei der Thrombenorganisation zuzuschreiben. Seine Ausführungen sind zum Theil die Veranlassung zur Aufnahme meiner Untersuchungen geworden!

Marchand hat sich über die uns beschäftigende Frage mehrfach geäußert; schon bei seinen Versuchen über Einheilung von Fremdkörpern in die Bauchhöhle (73) schreibt er S. 47: „es scheinen manche Beobachtungen dafür zu sprechen, daß die Gefäßbildungszellen von den übrigen gewebsbildenden Elementen ihrer Natur nach verschieden sind (eine Frage, deren Entscheidung freilich noch weiterer Untersuchung bedürfe)."

Bei der Bemerkung von Thoma und Heuking (56), daß die subendotholial gelegenen Zellen in der That nur von den Endothelzellen selbst herzuleiten seien, äußert er sich: „Auffallend bleibt dabei immerhin, daß doch die oberflächliche Endothellage ihre Bedeutung als solche immer noch beibehält und auch neue Capillaren liefert, welche in die Tiefe hineinwachsen." An späterer Stelle (75 p. 118) bemerkt er bei der Kritik der Borst'schen Angaben über die Möglichkeit gewebsbildender Eigenschaften der locomobil gewordenen Endothelien, daß dessen Beobachtungen nicht hinreichend bewiesen seien, „wenn auch eine Wanderungsfähigkeit abgelöster Endothelzellen sehr wahrscheinlich vorkommt. *Ueberdies ist die Bildung*

von Bindegewebe aus Gefässendothelien mindestens fraglich“ [1]).

Neuerdings hat Marchand (72) wiederum darauf hingewiesen, daß sich wohl die ganz überwiegende Mehrzahl der Autoren für die Identität der Blutgefäßendothelzellen mit Bindegewebszellen ausspricht und aus den gewucherten Endothelzellen fibrilläres Bindegewebe entstehen läßt. „Dennoch“, fährt M. fort, „möchte ich die Frage noch nicht für entschieden in diesem Sinne halten; vielmehr spricht das Verhalten der durch fortgesetzte Sprossenbildung wachsenden jungen Gefäße sowohl in embryonalen (cf. His (59)) als auch in pathologischen Gewebswucherungen durchaus gegen die Identität der Gefäßendothelien und der Bindegewebszellen.“

Ganz besonders weise ich aber noch zum Schluß auf folgende Bemerkungen Marchands beim Capitel: Heilung der Arterienwunden in der „Wundheilung“ (72 p. 333) hin: „... So leicht und sicher nun auch die Proliferation des Gefäßendothels nach Verletzungen und die frühzeitige Auskleidung des Defectes der Wand mit neugebildeten Endothelzellen zu constatiren ist, so schwierig ist doch die Unterscheidung der wuchernden Endothelzellen von den aus der Media und der Adventitia hervortretenden spindelförmigen Bindegewebszellen. Nach neueren noch nicht publicirten Untersuchungen des (inzwischen verstorbenen) Herrn Boheman (aus dem Pathol. Institut zu Marburg) sind beide Elemente aus einander zu halten. Jedenfalls findet eine Bindegewebsneubildung in dem Defect der Media

---

[1]) „ ... ebenso scheint nach Marchand (78, p. 63) die Entstehung der bindegewebigen Verdickungen der Gefäßwand bei Arteriosklerose und verwandten Processen stets von den *bindegewebigen* Theilen der Gefäßwand auszugehen und nicht vom Endothel!

von den wuchernden Elementen der letzteren selbst statt.“ (contra Zahn 129)[1]).

Ueberblicken wir nunmehr nochmals die vorliegenden Beobachtungen der verschiedenen Autoren, so constatiren wir, daß sich nicht wenige, und zwar darunter gewichtige Stimmen, gegen die von Baumgarten so sehr in den Vordergrund gestellte Endothelbetheiligung bei der Thrombenorganisation aussprechen, und daß sich zweitens gegen die ganz besonders von Baumgarten und Thoma sowie deren Schülern verfochtene Fähigkeit der Gefäßendothelien zur Umwandlung in Bindegewebe ein intensiver Widerspruch geltend macht!

Es schien demnach eine neuere Bearbeitung dieser Fragen nur wünschenswerth zu sein.

Ehe ich nunmehr zur Beschreibung meiner eigenen experimentellen Untersuchungen übergehe, will ich noch kurz zusammenstellen, welche Wege bisher vor und nach Baumgarten's grundlegenden Experimenten gewählt worden sind zur Lösung der uns vorliegenden Frage.

Wenn wir von den Arbeiten, die sich mit dem Verhalten des Blutgefäßendothels bei tuberculösen und syphilitischen Processen, sowie bei malignen Geschwülsten beschäftigen, absehen, dann bewegen sich die Untersuchungen zumeist in zwei Richtungen: nämlich erstens handelt es sich direct um die

[1]) In diesen Tagen erst ist eine große Arbeit von Maximow (79) aus dem Freiburger pathol. Institut erschienen, die ich leider nicht mehr berücksichtigen konnte; auch dieser Autor betont auf Grund seiner Studien über entzündliche Bindegewebsneubildung, daß es sich bei den Blutgefäßendothelien um ganz specifisch differenzirte Zellelemente handelt, die von denen des Bindegewebes streng zu scheiden seien.

Anmerkung während der Correktur: Burkhardt (19a) steht in einem soeben erschienenen Aufsatz auf dem gerade entgegengesetzten Standpunkt!

Frage der Thrombenorganisation, zweitens aber um die Reaction der einzelnen Gefäßwandschichten auf irgend welche mechanische oder chemische Eingriffe hin.

Beim Studium der Thrombenorganisation wurden zumeist spontane (marantische) Thromben, die ja am häufigsten zur Beobachtung kommen, untersucht, seltener wurde der Organisationsvorgang bei embolischen Processen (Pulmonalembolien) dazu benützt. In zweiter Linie beschäftigten sich die Autoren mit experimentellen Unterbindungen, und dabei wurde bald die Beobachtung gemacht, daß das Zustandekommen eines Thrombus im doppelt ligirten Gefäß ein außerordentlich inconstantes und seltenes Vorkommniß ist, bei einfacher Unterbindung jedoch leichter eintritt (Appolonio 1). Damit war natürlich die Beobachtung an experimentell erzeugten Thromben außerordentlich erschwert.

Dieses lange Flüssigbleiben des Blutes wurde schon 1760 von Claude Ponteau (94) beobachtet, 1844 von Rokitansky (104) bestätigt und von den meisten späteren Beobachtern constatirt. Nach Baumgarten (5, S. 100, 101), Bonne (11), Hewson (cit. bei Beneke 8) u. A. ist diese Erscheinung auf die Anwesenheit von Kohlensäure, die gerinnungshemmend wirkt, zurückzuführen, indem diese durch den fortschreitenden Stoffwechsel der rothen Blutkörperchen in dem abgeschlossenen Bezirk gebildet, aber wegen der geringen Circulation in der Gefäßwand nicht entfernt wird. (Beneke 8, p. 147.) Ab und zu kommt es trotzdem zu einer lockeren Gerinnung (Bonne 11), und zwar meist dann, wenn sich an dem doppelt unterbundenen Gefäßstück kleine Seitenzweige befinden (Sokoloff 110), die u. U. nur mikroskopisch nachweisbar sein können.

Trotz des Ausbleibens der Thrombenbildung sollen sich nun aber in den doppelt ligirten Gefäßbezirken ganz ähnliche Veränderungen einstellen wie bei der Thrombenorganisation

(Baumgarten, Heuking u. a.); deshalb hat sich auch, wie wir sehen, der größte Theil der Untersucher mit solchen experimentellen einfachen oder doppelten[1]) Ligaturen beschäftigt, nämlich Auerbach (3), Appolonio (1), Baumgarten (5), Beneke (8), Bubnoff (20), Cohn (24), Dudukaloff (31), Durante (32a und b), Foà (35), Heuking (55), Kocher (63), Pekelharing (91), Pick (93), Riedel (101), Schulz (106), Senn (109), Sokoloff (110), Thoma (115), und Tschausoff (118). — Czernay (29), Kocher (63), und Szuman (113), haben die Resultate bei Acupressur, Durante (32a) bei Cauterisation des Gefäßes untersucht, Pfitzer (92), Schulz (106), und Zahn (129) beobachteten den Vernarbungsprozeß nach Verletzungen der Gefäßwandung.

Um endlich die Reaction der einzelnen Gefäßwandschichten studieren zu können, hat eine Reihe von Autoren ganz verschiedene Wege eingeschlagen; als man noch die Organisationsfähigkeit des Thrombus aus seinen eigenen Elementen behauptete, hat Cohn (24) Glasröhrchen ins Gefäßlumen eingebunden, um die Gefäßwandbeteiligung sicher auszuschließen, und aus dem gleichen Grunde hat Tschausoff (118) Federspulen und Kautschukröhrchen eingeführt, während bekanntlich Senftleben (108) wie Tillmanns (117) abgetödtete Gefäßstücke in die Bauchhöhle ihrer Versuchsthiere einbrachten, um das Hineinwachsen des Gewebes zu beobachten und dessen Quelle fest zu stellen.

Auerbach (3), Baumgarten (5) und Freudweiler (36) suchten die Gefäßwand direct zur Wucherung zu reizen, nachdem der Versuch Riedel's (101, 1876) durch Höllensteinlösung die Gefäßendothelien abzutödten (?) und nun nach deren Ausschaltung das Verhalten der Gefäßwand zu studiren, nicht zum Ziele geführt

[1]) Theils mit, theils ohne Bluteinschluß.

hatte. Baumgarten hat durch Bestreichung[1]) mit Crotonöl productive Entzündung der Gefäßwand bewirkt, dagegen gelang es Freudweiler durch intravasculäre Injection von sehr schwacher Jodlösung (Lugol) Entzündungen und Wucherungen der Intima, besonders des Endothels zu erzeugen. Indessen hat Auerbach den directen Reiz eines in das Gefäßlumen eingebrachten Fremdkörpers auf die Gefäßwandschichten studirt und hat zu diesem Zweck einen Catgutfaden durch das Lumen des doppelt unterbundenen Gefäßes hindurchgelegt; der Verfasser ging dabei von dem Gedanken aus, daß nach den neueren Anschauungen über die Thrombenorganisation der Thrombus ebenfalls nur die Rolle eines Fremdkörpers spielt, der durch seinen Reiz die Gefäßwandwucherung auslöst. (Orth, Ribbert u. A.)[2]).

Bei der Vornahme meiner Untersuchungen bin ich von dem gleichen Gesichtspunkt ausgegangen wie Auerbach, indem ich mir die Aufgabe stellte, durch Einbringen eines sowohl für die Organisation als auch für die spätere Untersuchung besonders geeigneten Fremdkörpers in das Gefäßlumen Wucherungsvorgänge in dessen Wandung zu veranlassen, die nach meiner Anschauung eine vielgrößere Uebereinstimmung mit den Vorgängen der Thrombenorganisation zeigen

---

[1]) Der doppelt unterbundenen Gefäßstrecke.

[2]) In allerjüngster Zeit hat Maximow (79) bei seinen Studien über entzündliche Bindegewebsneubildung in doppelt unterbundene Gefäße steriles Agar eingespritzt und das Verhalten der Wand darnach studirt; zu abschließenden Resultaten ist er jedoch nicht gekommen.

mußten, als dies bei den gewöhnlichen Ligaturen der Fall sein konnte.

Mein Hauptaugenmerk war daher auf das Verhalten des Endothels gerichtet, das ja, wie oben dargelegt, in der ganzen Frage immer noch den strittigsten Punkt bildet.

Naturgemäß war dabei von größter Wichtigkeit die Wahl des Fremdkörpers; ich suchte zunächst nach einem Material, das möglichst bland und geschmeidig war und keinen stärkeren mechanischen oder chemischen Reiz auf die Gefäßwand ausüben durfte. Um ein Einwachsen des neugebildeten Gewebes zu ermöglichen, sollte ferner der Fremdkörper eine gewisse Porosität besitzen, und endlich mußte ich auch eine Substanz wählen, die später bei der Einbettung und besonders beim Schneiden möglichst wenig Schwierigkeit bereitete, sowie auch mikroskopisch keine falschen Deutungen zuließ.

So nahm ich denn frisches, zu steifem Schaum geschlagenes Hühnereiweiß, das ich rasch nach der Bereitung im Koch'schen Dampftopf coaguliren und zugleich sterilisiren ließ; aus dieser so gewonnenen halb weichen, schwammig-porösen Masse wurden alsdann entsprechende Stückchen, je nach der Größe des Gefäßes des betr. Thieres, zurecht geschnitten und zu den Versuchen verwendet. Diese Masse hat mir so gute Dienste geleistet, daß ich die anfänglichen Versuche mit andersartigem porösen Material (Schwamm- und Hollundermarkstückchen sowie Feuerschwammpartikeln) bald aufgab.

Mein hochverehrter Chef, Herr Professor Dr. Hauser, hat mich auf dieses Material aufmerksam gemacht und hat von Anfang an mit dem liebenswürdigsten Interesse meine Versuche

verfolgt, wodurch ich ihm zu ganz besonders herzlichem Dank verpflichtet bin.

Zur Vornahme meiner Versuche wählte ich mir zunächst, ebenso wie die meisten früheren Bearbeiter, **periphere, leicht frei zu legende Blutgefässe**, theils die Jugularis, theils die Carotis, sowie arteria und vena femoralis [1]); als Versuchsthiere verwandte ich meist Kaninchen in möglichster Größe und in gutem Ernährungszustand, in wenigen Fällen experimentirte ich an Hunden. Bei den letzteren Operationen hat sich Herr Privatdocent Dr. Rich. Fuchs meiner in freundlichster Weise angenommen, wofür ihm hier nochmals aufs beste gedankt sei!

Indem ich auf die technische Ausführung meiner Versuche weiter unten eingehen werde, will ich hier nur noch bemerken, daß die Wahl der Gefäße sowohl wie deren Freilegung vollständig den Experimenten der früheren Bearbeiter entspricht; mit nur wenigen Ausnahmen wurde an den völlig freigelegten, also meist auch aus der Gefäßscheide ausgelösten Blutgefäßen gearbeitet.

Wenn wir uns vor Augen halten, daß derartig frei präparirte Gefäßstücke nunmehr einfach oder gar doppelt ligirt werden, so ist es einleuchtend, daß in dem Gefäßmittelstück höchst ungünstige Ernährungsbedingungen bestehen müssen und besonders dann, wenn die Ligaturen so fest angezogen werden, daß dadurch keine directen Saftströmungen mehr in der Gefäßwand nach der ligirten Stelle von den außerhalb der Unterbindungen liegenden Bezirken erfolgen können. Thatsächlich

---

[1]) Jugularis und Carotis erwiesen sich deswegen für meine Versuche günstiger, weil es bei ihnen leichter ist, ein relativ großes Stück freizulegen, wie bei den Oberschenkelgefäßen.

berichten auch die Autoren ab und zu über das Auftreten von Nekrosen im Ligaturbezirk, und es muß dafür nicht, wie Baumgarten (5) bei der Kritik der Durante'schen (32a) Arbeit meint, eine mangelhafte Aseptik bei der Operation beschuldigt werden, sondern die oben angegebenen Verhältnisse; das Gefäßstück befindet sich eben unter ganz abnormen Ernährungsbedingungen.

Dazu kommt nun noch ein zweiter Umstand: in solchen Fällen, in denen ein freigelegtes Gefäß doppelt unterbunden wird, sehen wir bald schon makroskopisch erkennbare Veränderungen des betreffenden Stückes; denn wir finden dasselbe bei der Wiedereröffnung der Wunde fast stets mit fibrinösen Massen bedeckt und meist weißlich trüb verfärbt wieder vor. Diese Veränderungen sind wohl zum Theil bedingt durch die gestörten Ernährungsverhältnisse in dem abgebundenen Gefäßstück, indessen sind sie sicher auch verursacht durch die ganze Anlage des Experiments. Schaffen wir doch bei der Freilegung des Gefäßes, — besonders bei der relativ verborgen liegenden Carotis, aber auch bei der Jugularis — große Wundhöhlen, die nie ganz bacterienfrei bleiben werden, selbst wenn auch eine glatte Heilung erfolgt! Es ist zweifellos, daß sich in einer derartigen Wundhöhle Processe abspielen, die auf den Ablauf der Gefäßwandveränderungen von großem Einfluß sind, indem sie dieselben theils beschleunigen, theils hemmen oder in anderer Weise modificiren werden[1]). Auf keinen Fall scheint es mir angängig, Gefäßwandveränderungen, die sich unter solchen Verhältnissen abspielen, in directen Vergleich zu setzen mit Organisa-

[2]) Ich erinnere nur an die enormen artificiellen Endothelveränderungen, die Baumgarten (5, S. 44 ff.) erhielt, als er das abgebundene Gefäßstück mit Crotonöl bepinselte!

tionsvorgängen, wie sie in thrombotisch oder embolisch verschlossenen Gefäßen ablaufen, wenn sich die letzteren, geschützt vor derartigen Beeinflussungen, im Innern des Organismus (z. B. in der Lunge, im Muskelbindegewebe etc.) befinden.

Diese Erwägung erschien mir so wichtig bei dem Studium der vorliegenden Frage, daß ich mich entschloß, noch eine zweite Versuchsreihe der ersten anzuschließen und dabei jene störenden Momente dadurch auszuschalten, daß ich an experimentell erzeugten Embolien im Innern von Organen die Reactionsvorgänge der Wandschichten und besonders wieder des Endothels studirte.

Meine **zweite Versuchsreihe** umfaßt dementsprechend **experimentelle Pulmonalembolieen** von der Vena jugularis aus, wobei ich mich wieder der oben beschriebenen Eiweißmassen als Fremdkörpermaterials bediente; auch zu diesen Experimenten habe ich theils Hunde, theils Kaninchen verwendet.

Indem ich mir vorbehalte, später auch auf die technische Ausführung dieser Versuche einzugehen, habe ich hier nur kurz zu erwähnen, daß die ersten derartigen grundlegenden Untersuchungen von Virchow (120, S. 227 ff.) stammen, der als erster durch Einbringen corpusculärer Elemente (Fibringerinnsel, marantische Thromben, Muskelstückchen, Hollundermark und Kautschukpfröpfe) bei Hunden Pulmonalembolieen erzeugte und deren Wirkungen sowie deren weitere Veränderungen studirte, ohne die uns beschäftigende Frage zu berühren. In der Folgezeit wurden diese Experimente vielfach wiederholt, doch kann ich mich damit begnügen, auf die im Jahre 1898 bei Fujinami (39) niedergelegten Litteraturangaben zu verweisen; denn fast alle diese Untersuchungen hatten nur den Zweck, das

Zustandekommen des hämorrhagischen Infarctes in der Lunge zu studiren, während die Organisationsprocesse und die uns beschäftigende Frage fast niemals Berücksichtigung fanden. Die Virchow'schen Untersuchungen beschäftigen sich wohl mit der Organisationsfrage (120, S. 323 ff.), allein es wird dort noch das die Kautschukpfröpfe überziehende vascularisirte Bindegewebe mit aller Wahrscheinlichkeit auf die weißen Blutkörperchen zurückgeführt. Weber (125) und später Beneke (8) haben ebenfalls Pulmonalembolieen, wenn auch nicht experimentell erzeugte, sondern bei Sectionen gewonnene, auf die Organisationsvorgänge hin untersucht. Besonders der letztere Autor, der ja — wie oben erwähnt — überhaupt die Bedeutung des Endothels bei der Thrombenorganisation in den Hintergrund rückt und das neugebildete Material größtentheils aus der aufgelockerten Media hervorgehen läßt, constatirt dies ebenfalls für die Pulmonalembolieen. Er hebt indessen besonders hervor, daß der Organisationsproceß in diesen Fällen auffallend langsamer vor sich gehe als bei Gefäßunterbindungen und erklärt dies dadurch, daß in den Lungenarterien eine natürliche Hemmung der Mediaentspannung vorhanden sein müsse, und infolgedessen sich nur eine geringere Mediawucherung einstellen könne[1]). Seine Beobachtungen führten ihn ferner dahin, daß bei Pulmonalembolieen wesentlich vom Rande her eine Umwucherung des Thrombus mit Fibroblasten stattfände, die nicht von den Endothelien stammten.

Endlich hat Arnold (2) durch Injection von Weizengriesaufschwemmungen in die Vena jugularis an Kaninchen multiple

[1]) Ich bin vielmehr der Ansicht, wie oben dargelegt, daß der Unterschied zwischen den Organisationsvorgängen bei Pulmonalembolieen und und den experimentell erzeugten Gefäßverschlüssen in äußeren Momenten zu suchen ist.

kleine Gefäßverschlüsse in den Lungen erzeugt, um das Verhalten der Leukocyten gegenüber diesen Fremdkörpern zu studiren. Wenn auch direct unsere Frage nicht Gegenstand seiner Untersuchungen ist, so bringt doch Arnold dabei Beobachtungen, die uns lebhaft interessiren, und aus denen ich Folgendes anführen möchte: A. beschreibt den ziemlich constanten Befund, daß sich Leukocyten an die Fremdkörper anlegen und sich dabei abplatten, ferner beobachtete er schon nach 6 bis 12 Stunden, wie sich dieselben auch den Gefäßwänden in ein- oder mehrfacher Schichte anlegen und dabei mehr platt und endothelartig erscheinen. „Man ist", schreibt er, „heutigen Tages geneigt, eine jede Ansammlung von Zellen, namentlich wenn diese den Gefäßwänden sich anpassen, und insoferne sie nicht eine rasch vorübergehende Erscheinung ist, ausschließlich als eine durch Proliferation des Gefäßendothels vermittelte zu betrachten. Wie die eben beschriebenen Thatsachen lehren, können durch Ansammlung von Leukocyten in einfacher und mehrfacher Reihe an der Gefäßwand und durch Anpassung derselben an diese Bilder entstehen, durch welche eine Proliferation des Endothels vorgetäuscht wird".

A. nimmt bei diesem eigenthümlichen Verhalten der Leukocyten keine tactilen oder chemischen Einflüsse an, sondern führt dasselbe auf mechanische Momente zurück (Drucksteigerung vor dem Pfropf und Wirbelbildung etc. .); indessen ist diese Erklärung sicher nicht unter allen Umständen richtig, wie aus meinen Beobachtungen (s. u.) und der Sagebiel'schen Arbeit (13) hervorgeht. Bis zum 3. oder 4. Tag, häufig auch noch länger, bleibt nach A. die Gefäßwand völlig reactionslos, was mit meinen Erfahrungen ebenfalls in Widerspruch steht (s. u.); dann sollen Einwanderungen von Zellen in die Gefäßwand von außen her erfolgen bis in die Intima, dieselbe buckelförmig auf-

treibend; es treten Mitosen im Endothel und besonders in der Media auf, wobei indessen zu berücksichtigen ist, daß auch die Wanderzellen sich mitotisch (?) theilten und so mit Endothel- oder Mediazellen verwechselt werden könnten. „Die Betheiligung der Endothelien an diesen Vorgängen“ bemerkt hier Arnold nochmals, „ist zuweilen eine viel geringere, als man sich vielfach vorzustellen pflegt“ (l. c. S. 12). Erst nach der 2. oder 3. Woche fand der Autor Umwachsung der Fremdkörperpfröpfe durch Bestandtheile der Gefäßwand, die nicht nur aus Endothel sondern manchmal auch scheinbar aus Muskelzellen bestanden.

Diese kurzen Angaben bestätigen meine schon a priori plausible Vermuthung, daß die Reaction der Gefäßwand gewisse Modificationen erleidet, wenn die Embolieen im Innern von Organen sich finden, gegenüber den Resultaten an den operativ freigelegten peripheren Gefäßen, und es ließ dies meine II. Versuchsreihe um so wünschenswerther erscheinen, als ich durch mein maschiges Fremdkörpermaterial, das zum Studium von Organisationsprocessen sicher geeigneter war wie das von Arnold verwendete, mit Recht einwandfreie Resultate auch besonders über das Verhalten von Endothel und Media zu erhalten hoffen durfte.

I.

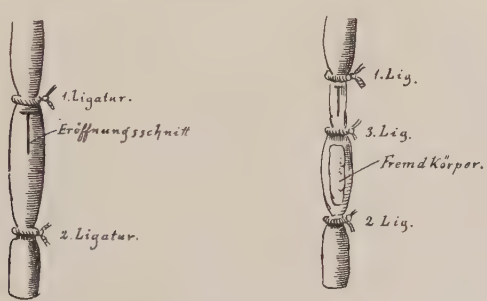
Untersuchungen an peripheren Gefässen.

Versuchsanordnung.

Die Kaninchen wurden unter Aethernarcose operirt; die Hunde dagegen erhielten zuvor eine stärkere Morphiuminjection und dann zur Narcose während der Dauer des Eingriffs Chloroform-Aether. Das bestimmte Gefäß wurde vorsichtig (theilweise ohne Eröffnung der Gefäßscheide) freigelegt, so

daß es von allen Seiten umgreifbar war; Strecken mit größeren Seitenzweigen wurden vermieden, ev. vorhandene kleinste Aestchen abgebunden. Alsdann legte ich mit möglichst starker Seide zwei Ligaturen in einer Entfernung von $3—3^1/_2$ cm von einander, wobei das abgebundene Stück prall gefüllt war. Nachdem ich nunmehr durch einen | förmigen Scheerenschnitt das Gefäßstück nahe der einen Ligatur eröffnet und das Blut aus dem Mittelstück entleert hatte, wurden in das collabirte Gefäß unter vorsichtiger Assistenz ein oder mehrere zurecht geschnittene Stückchen der oben beschriebenen Eiweißmasse eingeführt; dieselben wurden möglichst bis zur zweiten Ligaturstelle vorgeschoben, und alsdann hinter dem Fremdkörper eine dritte starke Ligatur angebracht.

Die sämmtlichen Ligaturen mußten einerseits so gelegt werden, daß das Gefäßlumen gegen Blut vollständig abgeschlossen war, und andrerseits doch wieder nicht zu fest um eine Zerreißung der Gefäßwandschichten möglichst zu vermeiden.



Die beigefügte schematische Figur wird, glaube ich, meine Versuchsanordnung deutlicher machen als eine ausführlichere Schilderung.

Durch diese Modification des Experimentes gestaltete sich natürlich der operative Eingriff technisch wesentlich schwieriger,

als es bei den bisherigen Untersuchungen der Fall war, und ich glaube, daß dies sofort klar wird, wenn man bedenkt, an welch kleinen Gefäßen — ganz besonders am Kaninchen — die Unterbindung und Eiweißeinführung vorgenommen werden mußte, wobei noch auf Einhaltung einer peinlichen Aseptik zu achten war!

Es dürfte in Folge dessen kaum zu verwundern sein, daß ich anfänglich bei meinen Versuchen so manchen Mißerfolg zu verzeichnen hatte, und besonders, daß mir eine so große Anzahl von den ligirten Gefäßen necrotisch wurde. Daß jedoch die technisch schwierige Versuchsanordnung an sich und nicht etwa mangelhafte Aseptik an dem Mißlingen so oft Schuld trug, geht daraus hervor, daß ich bei meiner zweiten Versuchsreihe (den Pulmonalembolieen) kein einziges Stück durch Eiterung verlor.

Ich habe mich deßhalb nicht von der Weiterverfolgung meiner Frage abschrecken lassen, und so ist es mir schließlich doch gelungen, eine Reihe von Beobachtungen zu sammeln, die manches Neue und Interessante bieten, wenn sie auch im Verhältniß zu der vielen aufgewandten Mühe klein an Zahl sind.

Die Operationswunden, die ich nach sorgfältiger Naht mittelst Jodoformcollodium schloß, wurden nach bestimmten Zeitabschnitten wieder geöffnet, das betreffende Gefäßstück mit dem Fremdkörper entnommen und sofort entweder in Zenker-Formalin-Eisessig oder in Formalin-Müller'scher Lösung (Orth) fixirt. Wenn auch die erstere Conservirungsmethode der andern entschieden überlegen ist, so hatte sie doch für meine Experimente den Nachtheil, daß bei der Sublimatfixirung die Eiweißmasse im Gefäß sehr hart und spröde wird, wodurch Schwierigkeiten beim Schneiden entstehen.

Den größten Theil der so gewonnenen Gefäßstückchen habe ich alsdann vor der Einbettung in toto mit Alauncarmin oder Alauncochenille durchgefärbt, dann erst sorgfältig

in einzelne Theile, theils Längs- theils Querstückchen zerlegt, gehärtet und so in Paraffin eingebettet. Diese letztere Art der Einbettung ist im Interesse der Herstellung möglichst dünner Schnitte (bis zu 5 μ) absolut nothwendig, freilich bereiten dabei die Ligaturfäden später große Schwierigkeiten und verderben die Messer enorm; denn es war oftmals unmöglich, noch vor der Härtung der Präparate die Fäden zu entfernen, ohne das Material zu gefährden.

Man könnte mir den Vorwurf bezüglich meiner Färbemethode machen, daß sie nicht auf der Höhe unserer Technik bei der Lösung solcher Fragen wie die vorliegende stünde, allein ich habe mich davon überzeugt, daß die Durchfärbung im Stück für meinen Fall große Vortheile bietet; denn man erhält bei gutem Farbematerial und vorsichtiger Behandlung eine vorzügliche, gleichmäßige Färbung der ganzen Stücke, und es ist ja bekannt, daß Carmin viel bessere Färbungsresultate giebt, wenn die Präparate vor der Berührung mit Alkohol gefärbt werden. Ferner ist natürlich die Zeitersparniß bei der Anfertigung der durchgefärbten Schnitte, besonders bei Serien eine erhebliche, und endlich habe ich die Beobachtung gemacht, daß die im Stück vorgefärbten Schnitte die Kernfarbe auch bei der nachfolgenden Färbung der elastischen Fasern viel besser festhalten und so bessere Resultate geben wie die erst im Schnitt gefärbten Präparate.

Diesen Vortheilen steht nur die kleine Unbequemlichkeit gegenüber, daß man, wenn eine andere Färbung, wie z. B. mit Hämatoxylin oder nach van Gieson, nöthig ist, die Alaun-carminfarbe erst durch Salzsäurealkohol etc. ausziehen muß.

Was noch die Färbung der elastischen Fasern betrifft, so habe ich dieselbe außerordentlich häufig angewandt; und zwar benützen wir im hiesigen Institut ausschließlich die von

Weigert (128) angegebene Originalfärbung, da auch wir die Erfahrung gemacht haben, ebenso wie B. Fischer (34), daß die später angegebenen „verbesserten“ Verfahren der Weigert'schen Färbung bei weitem nicht so zuverlässig sind; überhaupt thut nach meiner Beobachtung immer die nach Weigert's Angabe im Institut von uns selbst hergestellte Farbe die allerbesten Dienste.

Bei der großen Schwierigkeit, in unseren Beobachtungen die Wucherungen des Endothels von den darunter befindlichen Mediaelementen zu trennen, ist die Weigert'sche Elastinfärbung von außerordentlicher Bedeutung. Da sich mit ihr noch die feinsten elastischen Elemente (Jores 61) nachweisen lassen, so war es mir bei meinen experimentellen Untersuchungen oft möglich, mit diesem Hilfsmittel besonders in frühen Stadien Endothel- und Mediawucherung scharf aus einander zu halten, und es sind vielleicht gerade deshalb meine Resultate in mancherlei Beziehung abweichend von denen der früheren Beobachter.

Bezüglich meiner Versuche an peripheren Gefäßen möchte ich im allgemeinen bemerken, daß ich zunächst an den Venen experimentirte, da dieselben technisch doch noch etwas leichter als die viel engeren, entsprechenden Arterien (z. B. die Kaninchen-Carotis) zu bearbeiten waren. Dagegen hat sich bald gezeigt, daß die Venenwandung viel empfindlicher gegen operative Eingriffe ist, wie die der Arterien, so daß ich später die letzteren mehr in das Bereich meiner Experimente zog.

Von den 53 Fremdkörpereinführungen in die Gefäße, die ich ausgeführt habe, sind in Folge dessen nur 17 an Arterien und 36 an Venen vorgenommen worden.

Wenn ich nunmehr dazu übergehe, meine Beobachtungen

zu schildern, wie ich sie bei dieser Reihe von Experimenten erhob, so muß ich hier gleich vorausschicken, daß es mir nicht möglich ist, den Ablauf der Gefäßveränderungen so deutlich von Tag zu Tag entwickeln zu können, wie das bei den später zu beschreibenden experimentellen Pulmonalembolieen der Fall sein wird, wo sich der Organisationsproceß, abgesehen von kleinen individuellen Verschiedenheiten, ziemlich gleichmäßig abspielt. Es treten eben bei den Versuchen an peripheren Gefäßen so viele unabwägbare Momente ein, die in jedem einzelnen Fall den Ablauf der Veränderungen, die Stärke des Fremdkörperreizes etc. in einer Weise beeinflussen, auf die ich oben bereits (S. 36) genügend hingewiesen habe; bei einer in der Tiefe des Organes erfolgten embolischen Verstopfung des Gefäßes fallen diese äußeren Beeinflussungen des Organisationsprocesses selbstverständlich weg.

Aus diesem Grunde stelle ich gewiß auch mit Recht die bei den Pulmonalembolieen gewonnenen Resultate in den Vordergrund; ich berichte aber trotzdem auch über meine Versuche an den peripheren Gefäßen, einmal weil die früheren Bearbeiter gerade diese zum Gegenstand ihrer Experimente gemacht haben, und weil meine neue Versuchsanordnung bezw. ihre Resultate mit den dortigen direct verglichen werden sollten, und zweitens deßwegen, weil ich dadurch die Möglichkeit habe, auch zwischen den Organisationsprocessen in meinen beiden Versuchsreihen, die mit demselben Material vorgenommen worden sind, Vergleiche anzustellen.

Es mag mir gestattet sein, noch kurz einige Bemerkungen bezüglich des histologischen Baues der uns beschäftigenden Gefäße einzuschalten. Da die auch von uns gewählten Blutgefäße so häufig Gegenstand der Untersuchungen gewesen sind, kann ich auf eine nochmalige Schilderung der histologischen Details

verzichten; ich möchte nur darauf hinweisen, daß die von Baumgarten (5) besonders betonte directe Auflagerung des Endothels auf der Elastica interna bei der Kaninchen-Carotis wohl die Regel ist, aber da und dort sehen wir doch zarte streifige Lagen einer Innenhaut (Kölliker 66, Eberth 33), sowie vereinzelte Zellelemente zwischen beiden auftreten, ferner beobachten wir, wie die Intima an den Abgangsstellen oft nur mikroskopisch nachweisbarer kleinster Seitenästchen einen veränderten Character besitzt, indem sie sich deutlich verdickt dadurch, daß an der Abgangsstelle circuläre, mit bindegewebigen und elastischen Elementen durchsetzte Muskelfasern auftreten; freilich ist dieses Verhalten hier nicht so deutlich ausgesprochen wie bei den später zu schildernden Pulmonalisästen.

Verhalten der Gefässe nach 1—3 Tagen.

24 Stunden nach Einführung des Eiweißstückes in die Carotis sehen wir nur ganz geringfügige Veränderungen; das Gefäß ist makroskopisch an der betreffenden Stelle, — wie später auch fast stets — weißlich verfärbt, etwas aufgetrieben und mit Fibrinmassen belegt; in der Wundhöhle findet sich (in den ersten Tagen stets) mehr oder weniger seröse Flüssigkeit. Mikroskopisch zeigt sich die Gefäßwand nach dem ersten Tag bereits von vereinzelten Leukocyten durchsetzt, die natürlich aus der Umgebung eingewandert sein müssen. Das Endothel ist bei dem einen mir vorliegenden Fall fast vollständig verschwunden.

Am zweiten Tag (Nr. 34) erscheint die Gefäßwand im mikroskopischen Präparat ziemlich stark gedehnt, wie ich vermuthe durch Quellung des Eiweißfremdkörpers. In dem Mittelbezirk zwischen den beiden Ligaturen ist die Gefäßwand völlig nekrotisch, die elastischen Elemente dagegen noch intakt; etwas weiter nach den Ligaturen zu sind die Wandelemente größtentheils noch erhalten; dort finden sich in der Wandung vielkernige leukocytäre Elemente auf dem Durchtritt begriffen,

jedoch in mäßiger Menge. Zwischen Fremdkörper und Gefäßwand sehen wir Blut und meist polynucleäre Leukocyten, ebenso auch in den Eiweißspalten des ersteren. Daneben treten aber auch einzelne andere Zellelemente auf, und zwar besitzen dieselben einen Kern, der bedeutend größer ist als derjenige der gewöhnlichen Lymphocyten; außerdem ist derselbe bald rund, bald länglich (dann oft eingekerbt an einer Seite), von bläschenförmiger Beschaffenheit mit scharfem Contour, der Protoplasma leib der Zelle ist klein und rundlich. Diese Zellelemente liegen theils allein, theils zu mehreren sowohl in den Eiweißspalten als auch zwischen Gefäßwand und dem Fremdkörper. Ich glaube mit Sicherheit Uebergänge derartiger Zellen in polynucleäre Leukocyten im Innern des Gefäßes beobachtet zu haben, und kann sie infolgedessen unmöglich für abgelöste und gewanderte Endothelien halten, sondern glaube vielmehr, dass es sich um eine besondere Form großkerniger Wanderzellen (vielleicht die Saxer'schen?) handelt, um so mehr, als ich sie auch in der Gefäßwand vorgefunden habe, wo die Kerne ebenfalls rund oder oval oder — wenn sie die einzelnen Wandschichten bezw. Elasticalamellen durchschlüpfen — fortsatzähnlich ausgezogen erscheinen; auch im adventitiellen Gewebe sind dieselben zu finden, doch macht ihre sichere Unterscheidung von jungen Fibroblasten dort Schwierigkeiten.

Was das Endothel betrifft, so fehlt dasselbe an großen Strecken vollständig, oder es sind nur noch Schollen davon vorhanden; zuweilen aber haben sich die einzelnen Endothelzellen von der Wand abgelöst und liegen zu zweien oder dreien zwischen Fremdkörper und Gefäßwand. An anderen Präparaten beobachten wir sie noch in discontinuirlicher Lage, etwas gequollen auf der Elastica interna aufliegend, zuweilen finden sie sich über kürzere Strecken erhalten als Saum vergrößerter halbkugeliger Zellen.

Auch am dritten Tag constatiren wir noch keine wesentlichen Veränderungen in der Wandung der verschlossenen Carotis (Nr. 33). Soweit dieselbe nicht nekrotisch ist, beobachten wir noch eine deutliche leukocytäre Einwanderung durch die Wand ins Innere des Fremdkörpers; während wir da und dort schon Kerntheilungsfiguren in der Media constatiren können und besonders deren innerste Schichten eine Vermehrung der Kernelemente deutlich zeigen, weist das Endothel, soweit dasselbe vorhanden ist, noch gar keine Proliferationserscheinungen auf.

Wir können also unsere Beobachtungen an den ersten drei Tagen dahin zusammenfassen, daß nach der Fremdkörpereinführung eine mehr oder weniger starke Einwanderung leukocytärer Elemente verschiedener Art durch die Carotiswand in die Fremdkörperspalten hinein stattfindet, daß dabei ein großer Theil der Endothelien zu Grunde geht, während andere wieder Gestaltsveränderungen progressiver oder regressiver Art zeigen; außerdem können wir feststellen, daß zwar an den Endothelien noch keine Wucherungserscheinungen zu beobachten sind, daß jedoch in der Media da und dort Kerntheilungsfiguren auftreten.

Was die Befunde an den Venen in den ersten 3 Tagen betrifft, so decken sie sich fast vollständig mit den obigen, nur konnte ich im Bereich des Fremdkörperthrombus in der Media noch keine Wucherungserscheinungen beobachten. Allein in dem peripheren Stück außerhalb der Ligatur, das durch die vis a tergo stark mit Blut gefüllt war, war am dritten Tag da und dort Uebergang des flachen Endothelbelags in halbkugelige Zellelemente zu beobachten, und auch hier waren sowohl in der Media wie im Endothel Mitosen nachzuweisen. — An einem lediglich doppelt unterbundenen Venenstück fand ich, wie ich hier nur anhangsweise beifügen will, am zweiten Tag in der Nähe der Ligatur das Endothel großentheils noch erhalten, stellenweise etwas gequollen, in der Wandung wie im Innern des Gefäßes leukocytäre Elemente. Da und dort aber beobachtete ich direct unter dem Endothelbelag auftretende Zellelemente, die nur theilweise mono- und polynucleäre Leukocyten waren, theilweise auch spindelzelligen Charakter besaßen; der flache Endothelsaum war dadurch von der Elastica interna abgehoben, und es sprach nichts für eine Entstehung dieser subendothelialen Zellen aus dem Endothel.

4.—6. Tag.

Wir haben uns bisher davon überzeugt, daß bei den Fremdkörpereinführungen in den ersten Tagen nur ganz geringgradige Wandveränderungen sich einstellten, und können dieses Verhalten auch in den nächsten Tagen an der Carotis noch verfolgen. So sehen wir z. B. bei Nr. 32 selbst noch am sechsten Tag die Leukocyten in den Fremdkörpern einwandern, in dessen Maschen sie größtentheils zerfallen. Außerdem finden sich noch in den Eiweißspalten sowohl wie zwischen dem Fremdkörper und der Gefäßwand Fibrinnetzwerke, die den Thrombus völlig einhüllen. In der Mitte zwischen den Ligaturen zeigt sich außer der starken Leukocyteninfiltration auch noch Nekrose der Wandung; nach den Ligaturen zu ist dagegen die Media noch erhalten, von vereinzelten auf dem Durchtritt begriffenen polynucleären Leukocyten durchsetzt. Die Elastica interna ist hier in Falten gelegt, und es zeigen die direct unter derselben gelegenen Mediaschichten deutliche Kernvermehrung (Mitosen!); ganz besonders beobachten wir immer an den Stellen, an denen die gekräuselte Elasticamembran sich nach innen wölbt, große runde bis ovale bläschenförmige Kerne (Mediaelemente?) sowie vereinzelte Leukocyten. Das Endothel erscheint meist als flacher Zellsaum erhalten, die Buchten der gekräuselten Elastica überspannend, ab und zu liegt einmal eine Endothelzelle in einer Bucht der gefältelten Elastica und sendet einen oder zwei Fortsätze nach oben zu den seitlichen Endothelien; zwischen Endothelsaum nnd Elastica interna finden sich theils krümelige Massen, theils leukocytäre Elemente. Ein Durchbruch von Mediaelementen ist nirgends zu constatiren, ebensowenig Endothelproliferation.

Was nun das Verhalten der untersuchten Venen betrifft, so beobachtete ich in meinen Objecten vom vierten Tag noch gar keinen Fortschritt der Organisation; Gefäßwand und Thrombusspalten sind von Leukocyten durchsetzt, die theils lymphocytären, theils polynucleären Charakter haben, in der Media finden sich einzelne Kerntheilungsfiguren, indessen zeigt das Endothel, das freilich nur sehr selten erhalten ist, keine auf Proliferation deutenden Veränderungen. — Dagegen findet sich in einer Jugularis vom Hund (Nr. 28) am fünften Tag ein erheblich anderes Bild; daß hier die Veränderungen fortgeschrittener sind, hat wohl darin seinen Grund, daß die Hundejugularis eine viel stärkere und daher gegen schädliche Reize weniger empfindliche Wandung besitzt.

In der Umgebung der Vene zeigt sich nämlich mikroskopisch ein mächtiges, gefäßreiches Granulationsgewebe entwickelt; in der Gefäßwand sind nur wenige in Durchwanderung begriffene Leukocyten zu bemerken; zwischen dem Fremdkörper, der das Lumen nicht überall vollständig ausfüllt, und der Gefäßwand findet sich mit verschiedenartigen leukocytären Elementen untermischtes Blut, ebenso in den peripheren Spalträumen des Eiweißkörpers; in dessen Centrum dagegen sind nur Leukocytenhaufen eingedrungen. An einzelnen Stellen liegen die Eiweißbälkchen in größerer Breite der Gefäßwand direct an, wobei an diesen Stellen die Endothelien meist zu Grunde gegangen sind. Da und dort aber beobachten wir, wie die in unmittelbarer Nähe der Wand gelegenen Eiweißstückchen sowie die zuweilen zwischen dem ausfüllenden Blut auftretenden thrombotischen Massen umgeben sind von Zellen, die, sich an deren Außenfläche anlegend, bald halbkugelig, bald ganz flach erscheinen, im letzteren Fall sehr lange schlanke Spindelzellen darstellen, die sich dann von hier aus weiter in die Eiweißspalten einschieben, immer offenbar mit der Tendenz, die Oberfläche zu überkleiden. Hier haben wir es zweifellos mit Endothelsprossungen zu thun, die vom präformirten auskleidenden Gefäßendothel ausgingen, deren Zusammenhang mit dem letzteren zwar nicht immer mit Sicherheit nachgewiesen werden kann, an einzelnen Stellen aber unanfechtbar ist. Von diesen Endothelüberkleidungen sind scharf und deutlich zu trennen die leukocytären Elemente, die, von der Umgebung frei einwandernd, in den Eiweißspalten sich vorfinden und sich ebenfalls da und dort den Fremdkörperbälkchen anlagern, wobei sie sich abplatten können und in mancher Hinsicht endothelähnlich werden; sobald aber die sproßenden Endothelien in die Spalten eindringen, verschwinden dieselben, und auch ich habe gleich andern Beobachtern den Eindruck gewonnen, als ob jene Function der einwandernden Leukocyten immer nur eine provisorische wäre.

Am sechsten Tag habe ich wieder an verschiedenen Venenpräparaten ziemlich abweichende Befunde erhalten; in dem einen Fall (Nr. 4) kann man constatiren, wie in der Gefäßwandung sich wohl noch da und dort Leukocyten vorfinden, wie aber auch Kernteilungsfiguren in den Mediaelementen auftreten. Im Innern des Eiweißpfropfes beobachten wir mit Blut gemischte leukocytäre Elemente von fast ausschließlich polynucleärem Charakter, vereinzelte von jenen großkernigen Zellelementen

ebenfalls (s. o.). Der Gefäßwandinnenfläche aufgelagert finden wir ab und zu noch Endothelfragmente, meist aber fehlen die Endothelien völlig; infolgedessen ist auch von einer Endothelwucherung keine Rede. Ebensowenig beobachten wir Riesenzellenbildung um die Fremdkörper. — In einem zweiten Fall (Nr. 3) hat sich aber in der Umgegend der betreffenden Vene ein starkes, von starken Gefäßneubildungen durchsetztes Keimgewebe entwickelt, wobei sich diese neuen Capillaren bereits in der Media vorfinden. Im Innern des Fremdkörpers beobachten wir sehr reichliche leukocytäre Elemente und dazwischen zartere und stärkere Fibrinnetzwerke, an deren Fäden wir angelagerte Leukocyten vorfinden, ebenso auch an vereinzelten Eiweißbälkchen. Außerdem aber zeigen sich frei in den Spalten sowohl wie in dem Zwischenraum zwischen Gefäßwand und Fremdkörper außer den polynucleären Leukocyten noch jene großkernigen Formen, die wir schon öfter beobachtet haben. Daneben finden sich noch spindelzellige Elemente in reichlicher Menge mit oft sehr langen schlanken Enden, von denen es schlechterdings nicht zu sagen ist, welcher Herkunft sie sind; hinsichtlich ihrer Gestalt und ihrer Tinction glaube ich ihnen den endothelialen Charakter absprechen zu müssen. Endlich aber sehen wir, und zwar meist in directer Nähe der Gefäßwand, großkernige Zellelemente mit großem, blasigem Kern und gekörntem Protoplasmaleib, der die Farbe ziemlich intensiv angenommen hat; diese Zellen umgeben mit besonderer Vorliebe die peripher gelegenen Eiweißbälkchen, sind meist von polygonaler Gestalt, da und dort werden sie, indem sie sich den Bälkchen in größerer Ausdehnung anlegen, mehr länglich bis spindelförmig. Diese Zellelemente sind von den erwähnten großkernigen Wanderzellen streng zu scheiden, sie sind bedeutend größer als diese und in Folge der nahen Beziehung derselben zur Gefäßinnenwand glaube ich doch, daß wir in ihnen proliferirte endotheliale Elemente zu erblicken haben. Ihre eigenthümliche Anordnung läßt es mir sogar glaubhaft erscheinen, daß ein Theil dieser angelagerten Zellelemente — vielleicht noch unter Kernvermehrung — zu Riesenzellen verschmelzen wird, die wir bei anderen Versuchen (bei den Pulmonalembolieen) um diese Zeit schon in großer Zahl auftreten sehen. Außerdem aber treffen wir noch stellenweise der Gefäßinnenfläche aufliegende spindelförmige Zellzüge, mit leukocytären Elementen durchsetzt, die parallel der Gefäßwand dahinziehen. Diese Zellelemente haben mit den sprossenden Gefäßendothelien morphologisch so

wenig Aehnlichkeit, daß ich vielmehr der Ansicht zuneige, es handle sich hier um eingedrungene bindegewebige Elemente aus den tieferen Gefäßwandschichten; daß die Möglichkeit dazu besteht, beweist uns das Verhalten der elastischen Fasern. Dieselben sind nämlich, wie sich bei der Elastinfärbung zeigt, in ihrer Continuität stark beeinträchtigt, sodaß ganz besonders deutliche Lücken in den innersten Schichten vorhanden sind, durch welche Mediaelemente ins Innere treten können, wie wir das bei der zweiten Versuchsreihe deutlich beobachten werden.

Zuletzt möchte ich darauf hinweisen, daß ich zum Vergleich noch das Präparat einer mit der Gefäßscheide doppelt unterbundenen Kaninchenjugularis am sechsten Tag untersucht habe, in deren Lumen ich Blut und beginnende Fibrinabscheidung beobachten konnte. Daß die Endothelien etwas dichter liegen wie sonst, ist doch wohl auf die Zusammenziehung des Gefäßes zurückzuführen, dagegen zeigen sie auch stellenweise deutliche Gestaltsveränderungen, indem dieselben halbkugelig und fast cubisch geworden sind. Besonders aber interessirt uns die Beobachtung, wie sich an den Anheftungsstellen der Fibrinfäden die Endothelien von der präformirten Gefäßauskleidung aus auf die Fibrinfäden hinüber schieben ins Innere der Blutmasse hinein, wo sie auch schon da und dort Fibrinspalten mit einer Auskleidung versehen haben. Dadurch wird eine freie Sprossung in die eingeschlossene Blutmasse vorgetäuscht.

Wir haben uns in Vorstehendem davon überzeugt, daß das Verhalten der Gefäßwand und des Endothels ein ganz unregelmäßiges ist. So sehen wir in der Carotis noch am sechsten Tag keine Veränderungen des Endothels, dagegen Proliferationserscheinungen in der Media; in den Venen jedoch — besonders beim Hund, wo das Endothel weniger empfindlich ist, — deutliche Endothelwucherungen, aber nur mit der Tendenz, die Oberfläche der zunächst liegenden Fremdkörper und Thrombengerinnsel zu überkleiden. Aber auch in Kaninchenvenen treten um die Eiweißbälkchen herum gewucherte Endothelien auf (vielleicht die Vorläufer von Riesen-

zellenbildung?), daneben aber ist das Eindringen von Mediaelementen sehr wahrscheinlich.

7.—10. Tag.

Einen ganz wesentlichen Fortschritt constatire ich nun an den Präparaten, die mir vom siebenten Tag zur Verfügung stehen, und zwar bei Kaninchen Nr. 39:

In der Umgebung der durch den Eiweißfremdkörper verschlossenen Carotis findet sich in sehr lebhafter Entwicklung ein gefäßreiches Granulationsgewebe, in dem sich ziemlich reichliche Fremdkörperriesenzellen (um feine Baumwollfäserchen herum) gebildet haben. In der Höhe der Ligatur ist das gefaltete Gefäßlumen bereits durch frisches bindegewebiges Zellmaterial, das direct aus der Wand zu stammen scheint, fast völlig geschlossen; die Möglichkeit, daß das Gewebe an der Ligaturstelle (cf. Baumgarten 5) aus der Umgebung in das Lumen hineingewachsen ist, kann freilich nicht völlig von der Hand gewiesen werden, zumal da in demselben ein größeres Blutgefäß zu beobachten ist.

Im Bereich des Thrombus beobachten wir in den Eiweißspalten krümelige Massen, daneben Fibrinfäden, sowie leukocytäre Elemente verschiedener Art, großentheils zerfallen oder in beginnendem Zerfall. — In der Gefäßwand begegnen wir ebenfalls reichlichen leukocytären Elementen, die auf dem Durchtritt ins Lumen begriffen sind. Ganz besonders auffallend ist die Erscheinung, daß sich stellenweise eine ausgesprochene Zell- bezw. Kernvermehrung in der der Elastica interna zunächst gelegenen Mediaschichte zeigt, die nicht nur durch einwandernde Leukocyten (und Fibroblasten?), sondern wohl auch durch Wucherung der Mediaelemente bedingt sein dürfte; an einzelnen Stellen können wir beobachten, wie sich (leukocytäre?) Zellelemente eben durch die scheinbar völlig intacte gekräuselte Elastica interna hindurchschieben, sodaß ein Theil der Zelle noch diesseits, der andere bereits jenseits der Elasticalamelle sich befindet; ob es sich hier um präformirte Lücken oder ob es sich um in ihrer Integrität geschädigte Elasticalamellen handelt, wage ich nicht zu entscheiden, vermuthe aber das erstere.

Der Endothelüberzug zeigt nun sehr bemerkenswerthe Verhältnisse: an einzelnen Stellen ist er nämlich vollständig zu Grunde gegangen,

an andern aber findet er sich ganz normal vor; wieder an anderen Stellen dagegen haben sich bereits eigenthümliche Veränderungen eingestellt. Wir sehen nämlich da und dort eine starke Kräuselung der Elastica interna, indem sich das Gefäß in Folge Fehlens des Blut-Innendruckes um den Fremdkörper zusammengezogen hat (wobei ich über eine active Contraction der Ringmuskulatur nichts präjudicire!); wir beobachten nun, daß in der Tiefe der eingebuchteten Stellen die Endothelien theilweise verloren gegangen sind, theilweise haben sie aber hier ihre Gestalt erheblich verändert, indem sie sich so in die Länge ziehen, daß sie die Höhe der gekräuselten Elasticakuppe fast noch erreichen und so die noch normaliter an dieser Stelle gelegenen Nachbarendothelien berühren; dabei findet sich auch manchmal ein Uebergang der auf der Elasticakuppe sitzenden Endothelien in cubische oder polygonale Gestalt. Drittens constatiren wir aber noch, wie sich der Endothelbelag oft in ganzen Zügen von der darunter liegenden Gefäßwand (Elastica interna) dadurch abhebt, daß unterhalb des Endothelsaumes locker gefügte, offenbar mit seröser Flüssigkeit untermischte Zellelemente auftreten, die theils leukocytärer, theils bindegewebiger Natur sind, und diese können so stark entwickelt sein, daß sich eine ganz ansehnliche, aber lockere Intimaverdickung eingestellt hat. Das Endothel, welches dieses maschige Gewebe überkleidet, zeigt dabei oft Gestaltsveränderungen, indem es aus der flachen in eine cubische Gestalt übergeht, außerdem aber findet offenbar daneben noch eine Wucherung statt, denn wir sehen, wie diese Intimaverdickung mit einem einfachen oder doppelten Belag sich gegenseitig abplattender, polygonaler Zellen bedeckt ist, den wir zweifellos als Endothelproliferation ansehen müssen; ab und zu finden wir, wie die eine oder andere der bedeckenden Endothelien noch einen Fortsatz in das subendotheliale Gewebe hinabsendet. Die wichtigste Frage ist nun die: Woher stammen diese subendothelialen Zellen? und: Sind sie nicht etwa aufzufassen als Product der Endothelien, wobei sich an der Oberfläche der Zellmasse wieder ein neuer Endothelbelag herausdifferenzirt hat (Orth 87)?

Wenn wir freilich nur mit Alauncarmin gefärbte Präparate und Querschnitte durchmustern, dann könnten wir fast zu dieser letzteren Annahme kommen; allein sobald wir Längsschnitte von dem betreffenden Gefäßstück anlegen und uns zugleich die elastischen Elemente färben, können wir sehr

deutlich erkennen, wie sich die innerste Elasticalamelle aufsplittert, und wie zwischen diesen feinen Fasern nunmehr gewucherte spindelförmige Mediaelemente da und dort herausspriessen, die dann zusammen mit den durchwandernden leukocytären Elementen gegen das Endothel andrängen und dasselbe auf große Strecken hin abheben. Wenn sich dann derartige Mediaelemente noch weiterhin unter dem Endothel hinschieben, sind Verwechselungen mit parallelschichtigen Endothelwucherungen auf Querschnitten außerordentlich leicht möglich!

Vom achten Tag stehen mir keine Carotispräparate zur Verfügung, aus denen ich einen weiteren Fortschritt des Organisationsprocesses im Gebiet des Fremdkörpers erblicken könnte. Dagegen beobachtete ich in dem Theil der Carotis (von Nr. 31), wo sich um den Fremdkörper herum ein großer gemischter Thrombus gebildet hat, ausgesprochene Veränderungen, die zwar nicht denen vom siebenten Tag gleichkommen, aber doch für das Verständniß der verschiedenartigen Endothelveränderungen von Interesse sind: Der mit Fibrinnetzen reichlich durchzogene Fremdkörper enthält bald mehr, bald weniger theils polynucleäre und gelappte, theils einkernige große und kleine Wanderzellen. In der Gefäßwand sind nur ganz vereinzelte Leukocyten zu beobachten, dagegen ist dieselbe reich an großen blasigen Kernen, ganz besonders in ihrer innersten, unter der Elastica interna gelegenen Schichte (s. u.). Da und dort sind Zellelemente zu erkennen, auf dem Durchtritt durch diese Elasticalamelle begriffen. Unveränderte lange, schlanke Muskelzellkerne sind hier in der Media nur spärlich mehr zu sehen.

Das Endothel ist nun in seinem Verhalten ganz verschieden. An einzelnen Stellen sehen wir einen rosenkranzartigen Saum hoher cubischer Endothelien dicht gedrängt der Elastica interna direct aufsitzend, daneben findet aber auch noch eine Vermehrung dieser Zellelemente statt, sodaß dann ein höherer Saum großer polygonaler, dicht an einander gelagerter Endothelien entsteht; indessen geht diese Proliferation selten über die Bildung einer doppelten Zelllage hinaus. Mitosen habe ich hier nicht gesehen. Ein drittes Verhalten beobachten wir aber auch noch an anderen Stellen, indem dort der aus spindeligen, aber etwas verdickten Zellen bestehende Endothelsaum von der Elastica interna passiv dadurch abgehoben wird, daß zwischen beiden ebensolche Zellelemente auftreten, wie ich sie bereits oben (am siebenten Tag) geschildert habe. Anfänglich

sind diese subendothelialen Zellen von dem darüber hinziehenden Endothelsaum noch zu trennen. Indem aber reichlicher derartige Zellen auftreten, verwischt sich die scharfe Grenze zwischen Endothel und diesen Elementen mehr und mehr, das Endothel wird noch weiter von der Elastica abgedrängt, und es erwecken nunmehr derartige zellige Intimaverdickungen den Eindruk, als ob es sich auch hier nur um Endothelproliferation handelte[1]), indessen kann man ihre Entstehung aus (subendothelial) eingewanderten Zellelementen deutlich nachweisen. Diese Beobachtung scheint mir von allergrößter Bedeutung zu sein! — Um nicht mißverstanden zu werden, fasse ich die in diesem Fall beobachteten Endothelveränderungen nochmals dahin zusammen, daß wir neben reinen Gestaltveränderungen zweifellose Wucherung der Endothelien in Form eines meist doppelschichtigen Saumes polygonaler großer Zellen beobachten; an anderen Stellen aber treten noch subendotheliale, durch die Gefäßwand eindringende, leukocytäre und bindegewebige Zellelemente auf, die primäre Endothelproliferation in gewissen Stadien vortäuschen können, bei denen aber das Endothel eine rein passive Rolle spielt. Active Wucherungen und Sprossungen des Endothels frei in die Thrombusmasse hinein werden auch hier vermißt.

Vom zehnten Tag liegen mir endlich noch Carotis-Präparate vor, über die ich auch noch kurz berichten möchte. (Kaninchen Nr. 36.) Wir können uns dabei freilich weniger mit den weiteren Veränderungen des Endothels beschäftigen, da dieses fast vollständig verschwunden ist, indessen sehen wir, daß sich die Gefäßwand sowie das umliegende Gewebe weiter verändert haben. Ueberall constatiren wir nämlich, daß sich das in der directen Umgebung des thrombotischen Gefäßes befindliche Granulationsgewebe mächtig weiter entwickelt hat, daß es einen ganz lymphoiden Charakter erhalten hat, indem es von massenhaften Lymphocyten durchsetzt ist, daneben aber auch Fibroblasten in Menge enthält. Dieses Granulationsgewebe ist bereits durch die Adventitiva in die äussersten Mediaschichten eingedrungen, indem diese Zellmassen die Muskel- und Elasticaelemente durchsetzen. Dagegen wird die Media in ihrer

[1]) Dies ist besonders dann der Fall, wenn, wie oben geschildert, die in die Höhe gehobenen Endothelzellen noch wuchern und mit Fortsätzen in die subendothelialen Zellen hineinreichen.

ganzen Dicke noch durchwandert von einzelnen mono- und polynucleären Leukocyten, die dann auch ins Innere des Lumens sowohl wie des Eiweißkörpers eintreten; nun beobachten wir aber auch noch großkernige, verschieden gestaltete Zellelemente auf dem Durchtritt durch die einzelnen Mediaschichten, und ganz besonders häufen sich diese Zellen direct unter der Elastica interna an, wo ihre großen Kerne oft so dicht liegen, daß man den Eindruck gewinnt, als ob sie hier Riesenzellen bildeten[1]). Suchen wir nun nach derartigen Zellelementen frei im Lumen oder in den Eiweißspalten, so finden wir sie auffallender Weise nur so vereinzelt daselbst vor, daß man förmlich zu der Annahme genöthigt wird, es stehe dieser Durchwanderung der Zellelemente durch die Elastica interna ein mechanisches Hinderniß im Wege, ohne daß ich entscheiden möchte, ob dasselbe in den Zellen oder in einer Veränderung der Elasticalamelle zu suchen sei. Wie ich diese letztgeschilderten Zellen classificiren soll, darüber bin ich zu keinem bestimmten Schluß gekommen, allein es ist mir am wahrscheinlichsten, daß es sich um einwandernde Fibroblasten handelt.

Daß sich diese Zellen ganz vereinzelt auch in den Spalten des Fremdkörpers vorfinden, erwähnte ich bereits, ebenso auch, daß sich dortselbst noch vereinzelte leukocytäre Elemente beobachten lassen, von denen der größte Theil bereits in Zerfall begriffen sein dürfte.

Untersuchen wir das Gefäß etwas näher nach der Ligatur zu, so bemerken wir, wie hier das Granulationsgewebe in Masse die Gefäßwand durchsetzt, die elastischen Lamellen dabei aufsplittert und, wie sich dann dieses Gewebe ins Lumen hineinergießt, zwischen Fremdkörper und Gefäßwand sich einschiebend. Soweit meine Beobachtungen an der Carotis!

Fassen wir die geschilderten Befunde für die vier Tage (7.—10.) nochmals zusammen, so constatieren wir: Ist das Endothel nach der Fremdkörpereinführung erhalten geblieben, so kann es stellenweise Proliferationserscheinungen zeigen in der Weise,

---

[1]) Ich vermuthe fast, daß Maximow (79) solche Bilder erhalten hat, wenn er (S. 220) schreibt, daß nach Injection von Agar in doppelt unterbundene Gefäße in deren Wandung massenhafte Riesenzellen aufgetreten seien.

daß es zuerst in hohe cubische Zellen übergeht und sich alsdann in einen (meist doppelt) geschichteten Saum großer polygonaler, sich gegenseitig abplattender Zellen umwandelt; häufig aber beobachten wir das Auftreten verschiedenartiger Zellelemente zwischen dem wenig veränderten Endothelbelag und der darunter liegenden Elastica interna, wobei diese eingewanderten Elemente als durch Endothelwucherung bedingte Zellmassen vorgetäuscht werden können; an dieser subendothelialen Wucherung können sich auch direct einsprießende Medialelemente unter Aufsplitterung der innersten Elasticaschichten betheiligen. — Unterdessen macht die Entwicklung eines enorm zellreichen Granulationsgewebes in der Umgebung des Gefäßes weitere Fortschritte, dasselbe dringt in die Media gleichmäßig von außen vor und bricht an einzelnen Stellen schon unter Auflösung der Mediaelemente in das Gefäßlumen ein, zwischen Fremdkörper und Wandung sich einschiebend. Dem Eindringen des Granulationsgewebes kann eine reichliche Einwanderung fibroblastischer Elemente in der ganzen Peripherie des Gefäßes vorausgehen, wobei diese Zellen hier nur zum kleinsten Theil ins Innere gelangen, zumeist jedoch in den innersten Mediaschichten (vor der Elastica interna) stecken bleiben, stellenweise unter Verschmelzung zu Riesenzellen (?)

Werfen wir nun noch einen kurzen Blick auf die Processe, die sich in den Venen in der gleichen Zeit abspielen, so bemerke ich, daß mir vom siebenten Tag eine Jugularis vom Hund vorliegt (Nr. 27). Hier ist der Fremdkörper von einem Thrombengerinnsel eingehüllt, das bis an die Gefäßwand heranreicht; an den Berührungsstellen beobachten wir, wenn das Wandendothel noch erhalten ist, wie es fast überall sprossend die Oberflächen der thrombotischen Massen in einfacher flacher Lage überzieht, und wie es sich von hier aus hineinschiebt in die offenbar durch die Schrumpfung des Thrombus entstandenen Spalträume zwischen den Gerinnseln. An anderen Stellen wieder sehen wir ebenfalls die oben

schon beschriebenen subendothelial auftretenden Zellelemente, jedoch weniger prägnant wie dort. — Weiter nach der Mitte des verschlossenen Bezirkes zu, wo sich die Venenwand um den Fremdkörper gefaltet hat, beobachten wir dagegen gar keine Veränderungen an den stellenweise noch vorhandenen Endothelien, woraus wir erkennen können, was für große Differenzen an den verschiedenen Stellen hinsichtlich der Proliferationstendenz bestehen. — Am achten Tag (Nr. 25) ist dicht unterhalb der Ligaturstelle das Gefäßlumen durch weitmaschiges faseriges Bindegewebe schon völlig geschlossen, und in diesem Gewebe finden sich mehrfache, mit Endothel ausgekleidete Lumina vor, die Blut enthalten; das Bild stimmt vollständig mit dem von Baumgarten (5, Fig. VIII) gegebenen überein, indessen ist bei der Elasticafärbung deutlich zu sehen, wie da und dort schmälere und breitere Bindegewebszüge die gekräuselte Limitans interna durchbrechend aus der Media heraustreten. — Im Bereich des Fremdkörpers sehen wir ebenso, wie oben bei der Carotis beschrieben, einen massigen Einbruch des umgebenden Granulationsgewebes durch die Wandung hindurch ins Lumen, wo es sich alsdann nach beiden Seiten hin ausbreitet zwischen Elastica interna und dem Thrombus.

Das gleiche Bild bietet eine Jugularis zehn Tage nach der Operation; auch hier beobachten wir das Durchwuchern des umgebenden Granulationsgewebes durch die Gefäßwand in ca. $^1/_3$ des Umfanges. Stellenweise ist die Gefäßwand freilich nekrotisch geworden, während sich noch im Innern des Fremdkörpers zerfallende Leukocyten und zarte Fibrinnetzwerke vorfinden. — Ebenso sehen wir auch am zwölften Tag (Nr. 24) ein Fortschreiten in der Durchsetzung der Gefäßwand durch Granulationsgewebe, indem dasselbe nun von allen Seiten gleichmäßig die ganze Media durchdringt und ins Innere tretend in der Umgebung der einzelnen Eiweißbälkchen hie und da Riesenzellen bildet.

Ich kann die Variabilität der bei unsern Fremdkörperversuchen sich einstellenden Gefäßveränderungen nicht besser illustriren als damit, daß ich zum Schlusse noch kurz die Bilder beschreibe, die ich nach vierzehn bezw. fünfzehn Tagen an den Gefäßen bei Hunden erhalten habe.

Der auf die Fremdkörpereinführung folgende Entzündungsproceß ist hier vollständig abgelaufen, es ist zu keiner stärkeren Entwicklung von Granulationsgewebe gekommen, das alsdann in die Wandung vor-

gedrungen wäre. Sondern wir sehen in der Gefäßwand nur als Residuen abgelaufener entzündlicher Processe bei der Elastinfärbung eine ausgesprochene Segmentirung und Zersplitterung der elastischen Fasern, mono- und polynucleäre Leukocyten auf der Durchwanderung in mäßiger Zahl und in der ganzen Media eine hochgradige Neubildung von Capillaren, in deren Lumen sich rothe Blutkörperchen und zahlreiche vielkernige Leukocyten vorfinden; in den Endothelien dieser jungen Capillaren, dann aber auch in der Media beobachten wir reichliche Mitosen In der weiteren Umgebung des Gefäßes finden sich noch einige wenige Riesenzellen.

Im Thrombus treffen wir noch da und dort zwischen den Eiweißbälkchen polynucleäre Leukocyten und lymphocytäre Elemente, theils frei, theils in Anlagerung an die Eiweißbälkchen begriffen. Außerdem finden sich aber sowohl zwischen Fremdkörper und Gefäßwand als auch in den Eiweißspalten zahlreiche jener oben bereits beschriebenen großen Zellelemente mit ansehnlichem, blaß sich färbendem Kern. Das Auffallendste in diesem Fall ist, daß diese Zellen in freiem Zustand eine rege, durch das Auftreten zahlreicher Mitosen bewiesene Proliferationsfähigkeit entwickeln. Ich kann mich nicht dazu entschließen, diese Elemente als abgestoßene und gewanderte Endothelien zu betrachten, sondern spreche sie lieber als eingewanderte Fibroblasten an, da man sie ebenso wie oben (Nr. 36) auch in der Gefäßwand reichlicher beobachten kann.

Was über das Verhalten des Endothels zu dieser Zeit noch mit Sicherheit behauptet werden kann, ist nur wenig. Stellenweise fehlt es völlig, während anderswo noch ein flacher Saum langer spindeliger Zellen die Media nach dem Lumen zu abschließt; wieder in anderen Fällen sehen wir eine drei- bis vierfache Lage von schlanken Spindelzellen über der Media dahinziehen und in derselben vereinzelte Mitosen, indessen können wir hier schon nicht mehr mit Sicherheit behaupten, daß wir eine reine Endothelwucherung vor uns haben; denn wir sehen, wie da und dort die in der Media vorhandenen neugebildeten Capillaren frei ins Innere des Gefäßes durchbrechen und dabei auch von bindegewebigen Mediaelementen eingescheidet sind. Es ist somit eine Betheiligung bindegewebiger Elemente bei jenen Zellwucherungen nicht mehr auszuschließen.

Endlich stehen mir vom fünfzehnten Tag noch (Nr. 26) Präparate zur Verfügung, in denen eine fast vollständige Einheilung des

Eiweißfremdkörpers stattgefunden hat. Ueberall sehen wir zwischen den Eiweißbälkchen spindlige Zellelemente und junge Capillaren auftreten, daneben immer noch leukocytäre Elemente verschiedener Art. Auch in der Media beobachten wir noch rege Einwanderung derselben ins Innere, und außerdem constatiren wir dort reichlich jene großkernigen Elemente auf dem Durchtritt begriffen, die ich oben als Fibroblasten aufgefaßt wissen wollte. Die Elastinfärbung ergibt überall in der Wandung eine starke Segmentirung und Zersplitterung der elastischen Lamellen, sie zeigt uns aber auch, (bei starker Vergrößerung), wie die Gefäßwand und Zellwucherung scheinbar scharf trennenden innersten Elasticaschichten reichlich durchbrochen werden von sprossenden spindeligen Bindegewebszellen, theils begleitet von Capillaren, theils ohne dieselben. Also auch hier constatiren wir wieder eine deutlich nachweisbare Theilnahme der Media!

Zusammenfassung

der Resultate aus der I. Versuchsreihe.

Ueberblicken wir nun nochmals unsere Untersuchungsbefunde und fragen wir uns, welche allgemeinen Erfahrungen wir nunmehr aus ihnen ableiten können, so fassen wir das in Folgendem zusammen:

Die aseptische Einführung von sterilen Fremdkörpern in doppelt ligirte Gefäße ruft eine entzündliche Reaction der ganzen Gefäßwand hervor, deren Intensität und deren Ablaufszeit in breiten Grenzen schwankt, und die schließlich zur Einheilung des Fremdkörpers in das Gefäßlumen führt.

Die Processe, die sich in der durch die Operation gesetzten Wundhöhle abspielen (Lymphstauung, Zersetzung durch Bacterien etc.), sind von allergrößtem Einfluß auf den Ablauf dieser entzündlichen Gefäßreaction.

Eine auf die Mitte des ligirten Gefäßstückes beschränkte Necrose der Gefäßwandung läßt sich bei der Anlage des Experimentes häufig nicht vermeiden; indessen beobachtet man

dieselbe auch öfters, wenn eine kleine Gefäßstrecke ohne Fremdkörpereinführung lediglich doppelt unterbunden wird[1]).

Entgegen der Baumgarten'schen (5) Behauptung muß ich entschieden daran festhalten, daß (nicht necrotische) Gefäße, wie die Carotis von Kaninchen und Hunden, sowohl von leukocytären Elementen wie auch sicherlich von Fibroblasten durchwandert werden können; denn es beginnt die Reaction der Gefäßwand auf den Fremdkörper stets mit einer mehr oder weniger starken Einwanderung verschiedenartiger leukocytärer Elemente, die aus dem umliegenden Gewebe durch die Blutgefäßwandung hindurch in die Spalten des Fremdkörpers eindringen; in den späteren Stadien der Reaction schlagen nach meinen Beobachtungen auch mobil gewordene Fibroblasten diesen Weg ein. Die eingewanderten Leukocyten verfallen in den Fremdkörpermaschen früher oder später dem Untergang; ihre Anlagerung an die Eiweißbälkchen ist nur eine vorübergehende Function. Die Fibroblasten vermehren sich bei ihrer Wanderung mitotisch; ob sie im Innern des Fremdkörpers zu stabilen Elementen werden, kann ich nicht entscheiden, vermuthe es jedoch.

Die Anwesenheit des eingeführten Fremdkörpers löst nun entweder eine Wucherung der Gefäßwandelemente selbst aus, oder es findet eine Einheilung desselben durch Granulationsgewebe statt. Das letztere entstammt der Umgebung des Gefäßes und dringt nunmehr, indem es theils in der ganzen Peripherie, theils nur an umschriebenen Stellen durch die Gefäßwand wuchert, unter Aufsplitterung ihrer Wandelelemente ins Lumen selbst ein.

---

1) Diese Erscheinung ist uns leicht erklärlich; denn sie beruht sicherlich in der Hemmung, welche die Saftströmung (und Ernährung) der centralen Gefäßstrecke durch die Ligaturen erleidet.

Was die Wucherung der Wandelemente betrifft, so ist das erste, was wir neben der entzündlichen Exsudation in das Gefäßlumen constatiren, eine (bereits am 3. Tag zu beobachtende) Wucherung der Media, characterisirt durch das Auftreten von Mitosen in den Muskelzellen, und deutliche Kernvermehrung besonders in den innersten Mediaschichten; diese Proliferation der Media finden wir auch weiterhin vor. Zweitens beobachten wir aber auch neben der deutlichen Kernvermehrung in der innersten Mediaschichte eine unter Einwanderung von Leukocyten stattfindende Auflockerung und Einsprießung von Mediaelementen nach dem Lumen zu (7. Tag), wodurch der Endothelbelag — soweit er noch vorhanden ist — lediglich abgehoben wird, während die elastischen Lamellen der Media sich mehr oder weniger deutlich aufsplittern. Bei der späteren (10. Tag) Durchwanderung junger Bindegewebselemente spielt die Media eine ganz passive Rolle; am 14. Tag finden wir zuweilen (Nr. 10) schon Capillaren in der Media, die von außen hereinsprossen und auch von bindegewebigen Elementen begleitet in das Innere treten. Mitunter ist am 15. Tag das Lumen stellenweise durch eingewuchertes gefäßhaltiges Wandgewebe schon völlig geschlossen, der Fremdkörper in Einheilung begriffen.

Bezüglich des Endothels haben wir bei unseren Versuchen die Erfahrung gemacht, daß diese Zellelemente die allerempfindlichsten sind und bei der Fremdkörpereinführung am meisten und am frühesten leiden, was einestheils durch die Isolirung und die Ligaturen des Gefäßes, anderntheils aber auch durch mechanische Schädigung von Seite des eingeführten Fremdkörpers bedingt sein dürfte. Bleiben die Endothelien jedoch erhalten, so sehen wir, daß sie eine theils passive, theils active Rolle bei den Wandveränderungen spielen. Rein passiv ver-

halten sie sich dann, wenn sie, wie wir öfters beobachten konnten, von den beschriebenen subendothelial auftretenden Zellmassen einfach aus ihrer Verbindung mit der Elastica interna gelöst und in größerem oder kleinerem Saum abgehoben werden, zunächst ohne Gestaltveränderungen aufzuweisen. Daß eine Umwandlung in cubische oder polygonale Gestalt indessen bei dieser Abhebung bald eintritt, und daß alsdann Bilder entstehen, die eine rein endotheliale (von Leukocyten durchsetzte) Intimaverdickung vortäuschen, darauf habe ich oben genügend hingewiesen. Außer dieser Gestaltveränderung sehen wir dann aber auch manchmal active Proliferation dieses abgehobenen Endothelsaumes in einfacher oder doppelter Lage mit gleichfalls cubischer oder polygonaler Umbildung und gegenseitiger Abplattung der Zellen. Eine weitere active Rolle spielen die Endothelien, wenn sie bei ihrer Proliferation die ausgeprägte Tendenz zeigen, Fremdkörper- oder Thrombenoberflächen sowie Fibrinfäden zu überkleiden, und zu dem gleichen Zweck in die sich bildenden Spalten Sprossen hineinsenden. In dieser Eigenthümlichkeit müssen wir eine der Cardinaleigenschaften des Gefäßendothels erblicken; damit hängt innig die zweite Eigenschaft zusammen, die wir freilich in dieser Versuchsreihe seltener zum Ausdruck gebracht fanden, nämlich die, durch eine continuirliche Auskleidung von Spalten etc. neue endotheliale Hohlräume und Canäle im Innern des Fremdkörpers zu bilden. Ausgeprägter werden wir diese Erscheinung bei der zweiten Versuchsreihe antreffen.

Endlich muß ich doch noch erwähnen, daß ich aus meinen Beobachtungen die Fähigkeit der Gefäßendothelien zu activer Beweglichkeit mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen muß, für die bereits Baumgarten, Böttcher u. A. eingetreten sind, nicht aber in dem Sinne von Borst (14, 15), der eine Auswanderung der abgestoßenen Endothelien durch die Gefäßwand

hindurch ins umliegende Gewebe annahm (s. o.), sondern ich glaube aus meinen Präparaten den Schluß ziehen zu müssen, daß von der Wand abgelöste Endothelien in Kugelgestalt übergehend ebenfalls ins Innere des Fremdkörpers eindringen und sich in demselben den Eiweißbälkchen flach anlegen können. Ich glaube wohl, daß es sich bei dieser Anlagerung um eine bleibende Function handelt.

Positive Anhaltspunkte für eine Bildung von Bindegewebe aus Endothelien habe ich aus der vorliegenden Versuchsreihe nicht erhalten.

II.

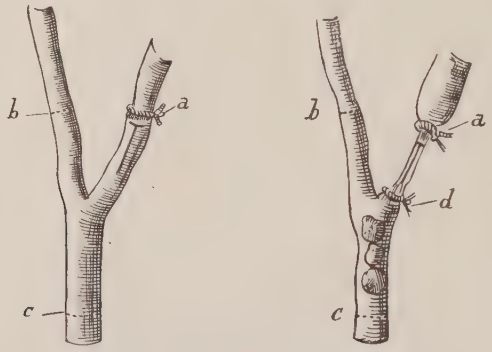
Pulmonalembolieen.

Versuchsanordnung.

Nachdem die Vorbereitungen zur Operation am Kaninchen (oder Hunde) ebenso wie oben angegeben getroffen waren, legte ich durch einen großen Haut- und Muskelschnitt die Vena jugularis externa mit ihren beiden Aesten, der Vena facialis anterior und posterior (nach Krause 68) frei. Die umstehende schematische Figur möge den weiteren Operationsgang erläutern.

Ich brachte zunächst ca. 2 cm oberhalb der Vereinigung eine feste Seidenligatur (*a*) um die Vena facialis anterior an, klemmte dann mit einer nicht zu stark federnden kleinen Arterienklemme die freigelegte Vena facialis posterior (bei *b*) ab und endlich mit einer zweiten Klemme noch die Vena jugularis externa selbst (bei *c*); enthielt die dadurch abgeschlossene Gefäßstrecke größere einmündende Seitenäste, was ab und zu vorkam, so wurden dieselben ligirt. Alsdann eröffnete ich

wieder wie oben central von der Ligatur *a* die Facialis anterior durch einen Scheerenschnitt, entleerte das eingeschlossene Blut und führte nun vorsichtig von dieser Stelle aus mehrere kleine sterilisirte und nach obiger Angabe bereitete Eiweißstückchen ein, indem ich dieselben bis in die Vena jugularis externa vorschob, dabei aber die gleichzeitige Einführung von Luft mög-



lichst zu vermeiden suchte. Darauf schloß ich die Facialis anterior jenseits der Einschnittstelle durch eine zweite Ligatur (bei *d*) unmittelbar an ihrer Einmündungsstelle in die Jugularis ab und entfernte nun nacheinander die Klemmen (bei *b* und dann bei *c*) von der Facialis posterior und der Jugularis externa. Die rasch sich wieder einstellende Circulation nahm meist sofort die Eiweißfremdkörper aus der Vena jugularis und führte dieselben durch das Herz in die Pulmonalarterienäste.

Der in dieser Weise und unter aseptischen Cautelen vorgenommene Versuch ist mir niemals mißglückt; ein eventuelles leichtes Streichen der Vena jugularis externa genügte stets, um den Fremdkörper mit dem Blutstrom fortführen zu lassen, auch wenn dies nicht schon spontan der Fall war. Locale Gefäßstörungen bekam ich nie an der Operationsstelle. Die

große Wunde wurde vorsichtig gereinigt und die Muskulatur wie die Haut mit exacter Naht geschlossen, die Nahtstelle ebenso wie oben mit Jodoformcollodium geschützt.

Nach Ablauf der bestimmten Zeit wurden die Thiere getödtet (die Hunde mit Cyankali, die Kaninchen mit Chloroform), die Lungen entweder mit Zenker-Formalin-Eisessig oder mit Formalin-Müller'scher Lösung von der Trachea aus vorsichtig ohne stärkeren Druck gefüllt und in toto mittelst der gleichen Flüssigkeit noch im Brutschrank fixirt.

Bei Herausnahme der Lungen zeigten sich stets schon makroskopische Veränderungen, und zwar immer im Bereich der Unterlappen und fast stets doppelseitig; dieselben bestanden darin, daß einzelne mehr oder weniger scharf abgegrenzte Bezirke des Lungengewebes derber und dunkelroth erschienen; fibrinöse Auflagerungen fehlten stets, ebenso kam es, wie ich gleich hier bemerken möchte, nie zum typischen haemorrhagischen Infarct, zu infarctähnlichen Bildern dagegen des Oefteren. Ich werde auf diesen Befund noch später zurückkommen.

Nach der Fixirung wurden die Lungen vorsichtig zerlegt, die verstopfenden Pfröpfe gesucht und die thrombosirten Gefäßstücke mit dem umgebenden Lungengewebe in möglichst sorgfältig geführte Horinzontalquerschnitte zerlegt, einzelne auch in Längsschnitte; ebenso entnahm ich auch des öfteren Stückchen aus dem jenseits des Verschlusses liegenden peripheren Verzweigungsgebiet des betr. Astes.

Alle diese gewonnenen Stückchen wurden, wie oben angegeben, mit Alauncarmin oder Alauncochenille durchgefärbt, darauf gehärtet und in Paraffin eingebettet. Da ich stets zugleich mehrere, und zwar kleinere, Eiweißstückchen einführte, so erhielt ich auch fast stets mehrere embolische Ge-

fäßverschlüsse im Pulmonalisgebiet und hatte so Gelegenheit, am gleichen Fall in verschiedenen Gefäßbezirken den Organisationsproceß studiren zu können.

Was endlich noch das Verhalten der Thiere nach dem operativen Eingriff betrifft, so überstanden die Kaninchen die Operation und deren Folgen alle ganz gut; da ich, wie erwähnt, die Fremdkörperstückchen klein wählte, so trat nur in directem Anschluß an die Embolie deutliche Dyspnoe mit Pulsbeschleunigung auf. Einzelne Thiere waren einige Zeit nachher noch sehr ängstlich und unruhig, der größte Theil aber fraß bald darnach wieder ganz ruhig, und alle waren am folgenden Tage völlig normal.

Die Hunde machten meist nach der Operation einen recht jämmerlichen Eindruck, der freilich wohl weniger durch die Dyspnoe als durch die Folgezustände der tiefen Narcose bedingt schien. Doch meist am zweiten Tag schon schwanden die Erscheinungen, die Thiere erholten sich, und es zeigte später auch der makroskopische Lungenbefund völlige Uebereinstimmung mit dem bei den Kaninchen beobachteten.

Die zweite Versuchsreihe umfaßt 18 Pulmonalembolieen, dies ämmtlich gelangen; nur bei einem Hund, den ich 6 Monate nach der Operation noch habe leben lassen, konnte ich trotz sorgfältigster Durchsuchung der ganzen Lunge die organisirten Gefäßpfröpfe nicht mehr finden.

Bevor wir uns mit den Veränderungen beschäftigen, die sich in dem embolisch verschlossenen Pulmonalgefäß abspielen, wollen wir uns kurz das Wichtigste im normalen Bau dieser

Gefäße vergegenwärtigen, und zwar beim Kaninchen, das uns am meisten beschäftigen wird.

1) Das Stammgefäß: Den Hauptantheil der Wandung bilden die außerordentlich reichlich entwickelten elastischen Elemente, wie sie bei der Weigert'schen Elastinfärbung deutlich hervortreten. Sie finden sich schon reichlich in der lockeren Adventitia, hauptsächlich aber zeigt sich die Media aus einem System großentheils paralleler elastischer Bänder bestehend, zwischen denen sich wiederum ein feines Gitterwerk zartester elastischer Fäserchen hin und her spannt, das auch die Muskelzellen umspinnt. Die Elastica limitans interna besteht meist aus einer ziemlich starken elastischen Lamelle, die sich jedoch an manchen Stellen in zwei oder drei parallele Blätter aufsplittert. Auch das Endothel zeigt im Stammtheil ein wechselndes Verhalten: bald sitzt es als flacher Saum der Elastica interna direct auf, bald finden sich zwischen beiden zarte Fibrillen, theils liegen unter dem normalen Endothelsaum sogar größere, ziemlich dicke, protoplasmareiche Zellelemente mit großem Kerne, die entweder direct unter dem Endothelsaum gelegen sind oder aber von ihm durch ein zartes elastisches, aus der Elastica interna sich abzweigendes Fäserchen getrennt sind; diese Zellen sind streng zu scheiden von den Endothelien, sie entsprechen Elementen der Media, ob musculären oder bindegewebigen, kann ich nicht entscheiden.

2) Die Gefäße zweiter und dritter Größe von 1,5—0,5 mm im Durchmesser: Diese Gefäße repräsentiren zumeist diejenigen, mit denen wir es bei unseren späteren Befunden zu thun haben werden. Im Allgemeinen besitzen dieselben eine sehr zarte Intima, eine stark entwickelte musculäre Media, die meist durch eine deutliche Elastica externa nach außen sich abgrenzt; die Adventitia besteht aus spärlich entwickeltem, lockerem Bindegewebe mit elastischen Elementen. Ein ganz eigenthümliches Verhalten besteht hinsichtlich der Wandungsdicke: es zeigt sich nämlich, daß diese Gefäßquerschnitte sehr häufig eine direct excentrische Configuration ihres Lumens besitzen, was dadurch bedingt ist, daß die Gefäßwanddicke im ganzen Umfange nicht die gleiche ist, sondern wechselt. So zeigt z. B. ein Gefäß, das beiläufig 1 mm im Durchmesser besitzt, auf dem Querschnitt folgende Dickenmaße seiner Wandungen: 0,03; 0,04; 0,05 mm; an der dicksten Stelle der Wand sogar 0,11. Wieder ein anderes Gefäß besitzt z. B. die Wandmaaße: 0,02; 0,09; 0,06; 0,04;

0,03 mm u. s. f. Diese auffallenden Maßdifferenzen sind von 2 Factoren abhängig, indem nämlich die Dicke sowohl der Media wie auch der Intima wechselt.

Fast erschiene es mir überflüssig noch darauf hinzuweisen, daß diese Erscheinung nicht etwa artificiell bedingt ist und auf Schrägschnitten beruht, sondern daß wir dieses Verhalten der Gefäßwand durchweg bei allen senkrecht zum Gefäßverlauf gerichteten Querschnitten beobachten.

Die geschilderten beträchtlichen Schwankungen in der Gefäßwanddicke sind zumeist bedingt durch Mediaverdickungen; die Verdickung der Muskelwandung besteht in einem von beiden Seiten gleichmäßig zunehmenden Muskelpolster; meist finden wir an einem Querschnitt eines Gefäßes eines, seltener zwei, und es handelt sich dabei um eine einfache locale Zunahme der Ringsmusculatur, wobei die elastischen Elemente mehr zurücktreten. Ich habe dieses eigenthümliche Verhalten durch Anlegen größerer Serien verfolgt in der Hoffnung, irgend eine gesetzmäßige Anordnung darin zu finden, aber vergebens! Höchst wahrscheinlich aber ist es mir, daß es sich bei dieser Eigenthümlichkeit, die nach meinen Untersuchungen nichts Pathologisches darstellt, um mechanisch bedingte Verhältnisse handelt, auf die erst kürzlich wieder Fuchs (38 a) die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Aber auch die Intima zeigt, wie erwähnt, ein verschiedenes Verhalten; wie oben beim Hauptstamm der Pulmonalis geschildert, wird auch hier die Intima sehr oft repräsentirt allein durch einen zarten flachen Endothelsaum, welcher der Elastica interna direct aufliegt; indessen finden sich aber auch sehr oft unterhalb des Endothelsaumes zarteste faserige Züge (innere Faserhaut), in denen sich auch ab und zu größere oder kleinere längliche Kerne zeigen, sodaß hier die Intima, abgesehen vom Endothel, noch von zarten faserigen bindegewebigen (und musculären?) Elementen gebildet wird. Am auffallendsten ist indessen noch ein anderes Verhalten der Intima, dem wir nicht zu selten begegnen, und dem ebenfalls schon von anderer Seite Beachtung geschenkt wurde. Es finden sich nämlich ab und zu bei kleineren wie bei größeren Kaninchen deutliche polsterähnliche Intimaverdickungen vor, die von der darunter liegenden Media durch eine Elasticalamella meist scharf getrennt sind. Im Bereich dieser Intimaverdickungen zeigt uns die

Weigert'sche Elastinfärbung eine starke Entwicklung gekräuselter parallelfaseriger elastischer Elemente, die nach dem Endothelbelag zu von einer mehr oder weniger deutlich ausgesprochenen Elastica interna begrenzt werden. In diesem System elastischer Fasern verlaufen nun constant reichliche glatte Muskelzellen (circulär), die fast stets quergetroffen erscheinen und dann die characteristischen Kerne besitzen; zwischen ihnen dürften sich wohl auch bindegewebige Elemente befinden. Ich beobachtete bald an Serienschnitten, daß sich diese elastischen musculös-bindegewebigen Intimaverdickungen fast nur um abgehende Seitenäste finden, ja man kann in Folge dessen, sobald man in einem Schnitt auf eine derartige Intimaverdickung stößt, mit Sicherheit darauf rechnen, beim Durchmustern der weiteren Serie in nächster Nähe einen aus dem Gefäß abgehenden Seitenast zu finden. Auch in diesem constant[1]) um Gefäßabgänge herum auftretenden elastisch-musculösen Intimapolster erblicken wir mit Recht eine durch mechanische Beanspruchung bedingte Einrichtung. (Fuchs 38a.)

Anmerkung: Notizen über dieses eigenartige Verhalten der Gefäßwandung sind bereits — wenn auch spärlich — vorhanden. Arnold (2) beschreibt bei seinen Versuchen über Fremdkörperembolie, daß „in der Nachbarschaft der betr. Pfröpfe die Gefäßwände häufig eigenthümliche hügelige halbring- und ringförmige Verdickungen aufwiesen", die er als offenbar compensatorische Vorgänge im Sinne Thomas' auffaßt, eine Meinung, die nach meinen Beobachtungen an normalen Kaninchenlungen sicher irrig ist. Ausführlicher beschäftigt sich Jores (61) mit den geschilderten Intimabefunden, die von Stieglitz (111) bei experimenteller Bleivergiftung an Kaninchen beobachtet und als pathologisch bedingte Erscheinung aufgefaßt worden waren Jores weißt darauf hin, daß um die Abgangsstellen größerer Gefäße herum die Pulmonalis-Intima bei Kaninchen eine elastisch-muskulösen Bau besitze „ganz analog dem Menschen" und ausgesprochene Verdickung zeige, die er als eine (unabhängig von seinen Bleivergiftungen entstandene) spontan bei den Kaninchen sich ausbildende pathologische

[1]) Nicht nur beim Kaninchen!

Erscheinung auffaßt. Ich kann mich dem nicht anschließen; denn nach meinen Beobachtungen sind diese Intimaverdickungen um die abgehenden Pulmonalgefäße ebenso als constanter Befund bei allen Kaninchen anzusehen, wie die erwähnten Wandverdickungen der Media.

Nunmehr komme ich zu einer kurzen Zusammenfassung meiner

Versuchs-Protokolle.

Nach 24 Stunden.

Nr. 40. Die von den Eiweißpfröpfchen verschlossenen Gefäßlumina zeigen 1 mm im Durchmesser, theils etwas darüber. Das umgebende Lungengewebe ist meist sehr hyperämisch; keine Blutaustritte, kein Oedem.

In der Gefäßwand finden sich den verschiedenen Abschnitten theils vereinzelte theils zahlreiche leukocytäre Elemente auf der Durchwanderung begriffen; es handelt sich dabei um rundkernige Lymphocyten, gelappte und polynucleäre Leukocyten. Dieselben finden sich auch in der lockeren Adventitia vor.

Der Fremdkörper liegt meist der Gefäßwand direct an, an dem centralen Ende des Embolus finden sich neben den Eiweißmassen noch Thrombengerinnsel; in den Eiweißspalten beobachten wir sowohl peripher wie central leukocytäre Elemente (s. o.) stellenweise angelagert, sowie reichlich rothe Blutkörperchen, hier und da auch die oben erwähnten großkernigen Wanderzellen.

Der Endothelbelag fehlt an einzelnen Stellen völlig, wobei dann abgelöste Endothelien zuweilen als Spindelzellen oder als rundliche Zellgebilde in dem Raum zwischen Fremdkörper und Gefäßwand liegen oder sich dem nächsten Eiweißbälkchen anzulegen scheinen. An anderen Stellen ist der flache Endothelbelag völlig normal, während an wieder anderen Stellen der Gefäßwand die einzelnen Endothelelemente flach-halbkugelig ins Lumen vorspringen, also bereits etwas gequollen sind; diese Erscheinung zeigt sich besonders da, wo stärkere Leukocytendurchwanderung durch die Gefäßwand stattfindet

Also zusammengefaßt finden wir: Einwanderung leucocytärer Elemente durch die Gefäßwandung in den Fremdkörper, beginnende morphologische Veränderungen (Quellung) der Endothelien mit stellenweiser Abstossung, und beginnende Anlagerung endothelialer und leucocytärer Elemente an den Fremdkörper.

Zweiter Tag.

Nr. 34. Die von dem Eiweißembolus verschlossenen Gefäßstücke zeigen im vorliegenden Fall einen Durchmesser von 1 bis 1,3 mm; das umgebende Lungengewebe ist stark hyperämisch; die directen umgebenden Alveolarbezirke sind stellenweise leicht excentrisch comprimirt durch das offenbar gedehnte thrombosirte Gefäß. Da und dort zeigt sich in den angrenzenden Alveolen eine Erscheinung, der wir später noch öfter begegnen werden; nämlich wir beobachten, wie die Alveolarepithelien zuweilen aus ihrer flachen Gestalt sich in größere höhere cubische Gebilde umwandeln; in einzelnen Alveolen findet sich daneben etwas Oedem. Blutaustritte sind nirgends zu beobachten.

Die Gefäßwand enthält wenige in Durchwanderung begriffene Leukocyten. Der größte Theil ist bereits in das Lumen hineingewandert. Die Dicke der Wandung ist wohl etwas verringert, und zwar offenbar dadurch, daß das Gefäß durch die Quellung des Fremdkörpers gedehnt wurde.

Der Eiweißthrombus füllt das Gefäßlumen nicht in allen verschlossenen Bezirken gleichmäßig aus; sehr oft finden sich zwischen ihm und der Gefäßwand Blutelemente und Fibrinzüge, in den centralen Spalten sehen wir ebenfalls etwas Blut und nur wenige Leukocyten auftreten; die letzteren beobachten wir dagegen hauptsächlich in den peripheren Theilen, wohin sie aus der Gefäßwand vorgerückt sind. Dadurch, daß sich die leukocytären Elemente in die Eiweiß- und Fibrinspalten hineinschieben, nehmen sie manchmal ganz längliche Gestalt an und besitzen dann u. U. große Aehnlichkeit mit spindelzelligen Bindegewebselementen, eine Erscheinung, der wir ja auch in den spontan entstandenen Thromben begegnen. (Virchow [120] hat zuerst auf diese Bilder aufmerksam gemacht, hat jedoch eine Umwandlung der Leukocyten in Bindegewebszellen für wahrscheinlich gehalten.)

Das Endothel fehlt an einzelnen Stellen völlig; da aber, wo der

Fremdkörper die Gefäßwand nicht berührt, ist es oft völlig normal erhalten. Häufig jedoch ist der Befund zu erheben, daß der Endothelsaum von der darunterliegenden Elasticalamelle durch daselbst auftretende Zellen abgehoben ist (s. Tafel Fig. 1) und zwar über weitere Strecken hin, wobei im Bereich dieser Endothelabhebungen zuweilen auch die innerste Elasticalamelle parallelfaserig aufgelockert erscheint (!). Die Endothelien sind in diesem Bereich zumeist normal flach geblieben, und es bestehen diese neuen subendothelialen Zellelemente theils aus leukocytären Elementen (kleine rundzellige und polynucleäre L.), theils aber auch aus größeren, von den Endothelien noch deutlich unterscheidbaren Zellen, die runde, länglich-ovale eventuell auch spindelige Kerne besitzen; was davon als großkernige Wanderzellen und was als Fibroblasten aufzufassen ist, dürfte schwer zu entscheiden sein. Diese subendothelialen Zellelemente finden sich besonders zahlreich da, wo die Intima schon normal stärker entwickelt ist, also zumeist in der Umgegend abzweigender Seitenäste, und wir beobachten hier ganz deutlich, wie sich diese Zellen auch unter dem Endothelbelag dieser Seitenästchen noch eine Strecke weit fortsetzen. Außerdem aber sehen wir da und dort scheinbar freie spitzwinkelige Abbiegung und Sprossung des Endothels nach dem Lumen zu; indessen zeigt uns an diesen Stellen gerade die Weigert'sche Färbung der elastischen Fasern, daß es sich hier um Aufsplitterungen der innersten Elasticalamelle handelt, wobei Elemente der Media aus der Aufbruchstelle herauszubrechen scheinen, während die Endothelien nur passiv abgehoben und nach dem Lumen zu abgebogen sind. Active Proliferationserscheinungen sind an den Endothelien im Bereich des verschließenden Eiweißthrombus überhaupt noch nicht zu constatiren, wohl aber da und dort Anlagerung von oft länglichen, großen, offenbar abgestoßenen Endothelzellen an die der Gefäßwand zunächst liegenden Eiweißbälkchen.

Anders indessen ist das Bild, wenn wir am peripheren Ende des Eiweißpfropfes das Gefäß untersuchen. Hier haben sich nach den central im Lumen liegenden Eiweißbälkchen hin von der Wand aus Fibrinzüge, derberer und zarterer Natur, gebildet und auf diese Fibrinfäden sehen wir deutlich das Endothel sich hinüberschieben; dazu bestätigen uns da und dort auftretende Kernteilungsfiguren dieser neuen Ueberkleidungszellen deren Proliferationskraft; auch abgestoßene, in Wande-

rung begriffene, rund gewordene Endothelien mit Kerntheilungsfiguren sind zwischen drinnen zu beobachten.

Wir constatiren also nach 48 Stunden eine stärkere Reaction der Umgebung, Auflockerung der innersten Mediaschichten, sowie der schon normaliter vorhandenen Intimaverdickung und Einsprossen von Intima- und Mediabestandtheilen in das Lumen. Das Endothel ist theilweise nur passiv durch subendothelial auftretende leukocytäre und bindegewebige Zellen abgehoben, theils zeigt es — und zwar am Ende des thrombosirten Stückes — active Proliferation durch Ueberschieben neuer Zellbeläge über die zwischen Wandung und Fremdkörper sich spannenden Fibrinfäden. Abstoßung des Endothels an einzelnen Stellen der Gefäßwand und Anlagerung dieser wahrscheinlich activ wandernden Zellen an periphere Eiweißbälkchen ist nach den vorliegenden Befunden ebenfalls zu beobachten.

Eine directe Sproßung der spindeligen Endothelzellen in das freie Lumen findet sich nicht; dieselbe wird durch (vielleicht mechanisch bedingte) Auflockerung und Berstung der innersten Gefäßwandschichten vorgetäuscht, wobei aber schon das Einsprießen bindegewebiger Mediaelemente zu constatiren ist.

Dritter Tag.

Nr. 33. Die embolisch verschloßenen Gefäße messen 1—1,5 mm im Durchmesser; der Eiweißthrombus hat keine stärkere Reaction des umgebenden Lungengewebes hervorgerufen, nur sieht man in den benachbarten Alveolarbezirken Quellung sowie da und dort Abstoßung der Alveolarepithelien. In der Nähe des einen verschloßenen Gefäßes befindet sich an einer Stelle ein bronchopneumonischer Herd mit höchstgradiger Alveolarepithel-Desquamation, der wohl auf die Aethernarkose zurückzuführen sein dürfte; sonst beobachten wir keine stärkere Hyperämie der umgebenden Alveolargefäße, keine Blutungen.

Die Gefäßthromben zeigen uns hier einen weiteren Fortschritt

insoferne nämlich, als an einer Stelle eine Organisation des Eiweißpfropfes von der Wand aus im Gange ist, während an anderen Stellen eine Verbindung des Fremdkörpers mit der Gefäßwand noch fehlt. In den Spalträumen der Eiweißmasse finden sich theils Leukocyten, teils Blutkörperchen, sowie zarte Fibrinnetze, die ersteren Elemente wieder manchmal (wie oben) flach den Bälkchen angelagert.

Die Gefäßwand enthält nur ganz vereinzelte, in Durchwanderung begriffene Zellen, die zumeist leukocytärer Natur zu sein scheinen; an der Anheftungsstelle des Fremdkörpers beobachten wir deutliche Kernvermehrung in der Media.

Was das Verhalten der Endothelien betrifft, so betrachten wir zunächst das Gefäß in einer Höhe, wo eine Verbindung zwischen Gefäßwand und Fremdkörper noch fehlt, wo also der letztere frei im Lumen liegt, durch die Alkoholhärtung etwas von der Wand zurückgezogen. Ein normaler flacher Endothelbelag findet sich selbst hier nur höchst selten; wo die Endothelien noch auf größere oder kleinere Strecken der Gefäßwand anliegen[1]), sind sie vergrößert, gequollen, etwas körnig getrübt. Oft erscheinen sie indessen von der Unterlage abgestossen, entweder als erhaltener flacher Saum spindeliger Zellen abgelöst im Lumen liegend oder einzeln; im letzteren Falle sind die Zellen meist rundlich oder polygonal. Hie und da finden sich endotheliale Elemente den peripheren Eiweißbalken sich anlagernd, theils noch rund, theils in beginnender Abplattung; sie können aber auch hier noch mit ziemlicher Sicherheit durch ihre Größe und Tinction von den ähnlich (s. o.) sich verhaltenden Leukocyten unterschieden werden. — Wenden wir uns nun zu den Präparaten, an denen bereits ein Festhaften des Fremdkörpers an einer Seite der Wandung zu constatiren ist, so zeigt sich hier Folgendes (s. Tafel Fig. 3): Je nachdem die Anheftungsstelle größer oder kleiner ist, finden sich in geringerer oder größerer Ausdehnung an den freien Stellen der Gefäßwand die gleichen Verhältnisse, wie wir sie oben gefunden haben, wo der Thombus central im Lumen liegt. Von der Anheftungsstelle aus zieht nun aber eine nach beiden Seiten allmählich abnehmende und unter das normale Endothel sich hinunterschiebende zellige Intima-

[1]) Sei es direct, sei es durch Dazwischenschieben einer subendothelialen Zellschichte!

verdickung (s. Tafel Fig. 3), an beiden Seiten nicht immer gleich stark entwickelt; ich komme auf diese Zellmasse später noch zurück.

Im Bereich der Anheftungsstelle selbst findet sich eine directe Berührung von Gefäßwand und Fremdkörper nur ganz umschrieben, sonst beobachten wir zwischen beiden Zellelemente verschiedener Art: deutlich sind nämlich leukocytäre Elemente zu erkennen, mononucleäre, gelappte und mehrkernige, daneben aber finden sich reichlich großkernige längliche Zellen, deren Protoplasma sich bei der Alauncarminfärbung sehr zart antönt, und die ich wohl als junge Bindegewebszellen ansprechen muß. Außerdem aber beobachten wir noch deutlich Zellelemente, etwas kleiner als diese Fibroblasten mit ebenfalls großem blaßen, theilweise eingekerbten Kern und leicht gefärbtem, meist rundlichem Protoplasmaleib; es ist mir wahrscheinlich, daß wir auch in ihnen leukocytäre Elemente erblicken müssen (vielleicht die Saxer'schen großkernigen Wanderzellen[1])?). Daß sich aber an der Bildung dieser Zellelemente außerdem noch Mediaelemente betheiligen, zeigt sich uns, sobald wir nach Weigert färben, indem wir dann eine deutliche Aufsplitterung der innersten Elasticaschichten und directes Einsprießen von bindegewebigen Mediaelementen in jene Zellelemente hinein beobachten können (s. Tafel Fig. 3 und 4).

Völlig ausschließen können wir freilich nicht, daß sich unter jenen Zellmassen zwischen Fremdkörper und Gefäßwandung auch noch Elemente endothelialer Abkunft befinden; denn eine sichere Unterscheidung zwischen abgelösten, freien (in ihrer Gestalt veränderten) Endothelzellen und jungen wandernden Fibroblasten ist uns zur Zeit noch unmöglich.

Diese beschriebene, an der Anheftungsstelle des Fremdkörpers befindliche Zellmasse schiebt sich nun, wie bereits erwähnt, nach beiden Seiten hin unter Abhebung des Endothels in der Gefäßcircumferenz fort, sodaß wir an diesen Stellen eine nach den Seiten zu allmählich verschwindende zellreiche Intimaverdickung auftreten sehen (s. Tafel Fig. 3. Die Zellelemente der letzteren zeigen natürlich die gleiche Art und Zusammensetzung wie die an der Anheftungsstelle des Eiweißthrombus befindlichen, und wir können zuweilen deutlich beobachten, wie von der Ansatzstelle her spindelige Zellelemente in mehrfacher Lage parallel der Gefäßwand nach den Seiten hinziehen. Wenn wir aber den Ursprungsort

[1]) Oder die Polyblasten Maximow's (79).

diesen Zellen aufsuchen, so sehen wir, daß sie im Gebiet der Anheftungsstelle des Eiweißkörpers aus der Gefäßwand spitzwinklig hervortreten, wobei manchmal eine Auffaserung der elastischen Lamelle deutlich als Ursprungsstelle die subendothelial gelegenen Mediaschichten kennzeichnet (s. Tafel Fig. 3 und 4).

Wie verhält sich nun der Endothelüberzug, während sich diese Zellmassen nach den Seiten hin ausbreiten?

Da, wo (am Ende) die subendotheliale Zellanhäufung eben beginnt, ist oft der flache Endothelsaum umgewandelt in cubische, zuweilen deutlich gekörnte Zellen (s. o.), die dichter wie normale Endothelzellen neben einander liegen; dieser perlschnurartige Endothelsaum zieht nun mehr oder weniger deutlich über der oben beschriebenen Zellmasse dahin, wobei die oft sehr großen unregelmäßig gestalteten Endothelzellen Unebenheiten in derselben ausfüllen und auch hie und da eine Sprosse in die Tiefe senken (s. Tafel Fig. 5). Nach der Ansatzstelle des Fremdkörpers zu wird die Proliferation der Endothelien eine noch stärkere, die Zellen liegen dichter, werden höher und unregelmäßig von Gestalt und schieben sich in dem Winkel, den der Thrombus an der Ansatzstelle mit der Gefäßwand bildet, in dichter Reihe auf den Fremdkörperthrombus über, an den sie sich dann unter beginnender Abplattung anlegen, um so demselben einen Endothelabschluß gegen das Lumen zu verleihen. Diese (unter Mitosenbildung) sehr deutlich zu constatirende Endothelwucherung geht nach den vorliegenden Bildern nur von dem präexistirenden Endothel aus; die Deutung, als ob sich aus der oberflächlichsten Schichte der geschilderten Zellmasse ein neuer Endothelsaum herausdifferenzire (Orth 87), ist nach den mir vorliegenden Präparaten nicht angängig. Ebenso wenig dürfen wir diese subendothelialen Zellwucherung an sich als Endothelproduct auffassen; können wir ja doch den directen Uebergang der Bilder vom Beginn der ersten subendothelialen Zellanhäufung bis zu dem eigenartigen Befund am Winkel von Thrombus und Gefäßwand deutlichst nachweisen!

Fassen wir unsere Beobachtungen nochmals zusammen, so constatiren wir an den embolischen Verschlüssen vom 3. Tag folgende Veränderungen: es findet sich umschriebene Verwachsung des Fremdkörpers mit der Gefäßwand, wobei die

Mitbetheiligung der tieferen Wandbestandteile deutlich zu erweisen ist; von dieser Stelle aus entwickeln sich Intimaverdickungen, deren Hauptbestandtheile in durchgewanderten leukocytären wie fibroblastischen Elementen und in bindegewebigen, von der Anheftungsstelle her sich direct subendothelial einschiebenden Zellen der Gefäßwand bestehen. Das Endothel betheiligt sich an der Bildung dieser Intimaverdickung aller Wahrscheinlichkeit nach gar nicht. Dagegen zeigt dasselbe ausgesprochene Proliferation (Mitosen!), indem es Vermehrung und Gestaltsveränderung über der Intimaverdickung aufweist und sich in directem Zusammenhang an der Ansatzstelle auf den Fremdkörper hinüberschiebt.

Daneben ist auch hier noch Abstoßung, Wanderung und Anlagerung der freien Endothelien an die Fremdkörperbälkchen zu beobachten.

Vierter Tag.

Nr. 35. Die embolisch verschlossenen Gefäße sind kaum 1 mm im Durchmesser, mehrere noch kleiner. Das umgebende Lungengewebe verhält sich in den einzelnen Theilen verschieden: Meist beobachten wir ausgesprochenes Oedem mit stärkerer oder geringerer Desquamation der Alveolarepithelien, daneben die Alveolargefäße stark gefüllt, sowie auch da und dort kleine Blutungen in das Alveolarlumen oder in die Septen hinein; an anderen Stellen dagegen sind die Blutungen ins Lungengewebe und in die Alveolen so hochgradig, daß wir fast von einer beginnenden hämorrhagischen Infarcirung sprechen können; freilich fehlt die Necrose des Gewebes völlig.

Auch bei diesem Versuchsthier finden wir unter unseren Präparaten einen größeren broncho-pneumonischen Herd, der sich gerade um ein embolisch verschlossenes Gefäßstück etabliert hat; ein Zusammenhang zwischen beiden ist sicherlich auszuschließen und es handelt sich zweifellos auch hier um eine Folge der Aethernarcose. Diese stärkere Entzündung des umliegenden Lungengewebes hat hier insoferne auf den Vorgang der Organisation einen Einfluß, als dieselbe an dieser Stelle

des Gefäßes eine viel stärkere Entwicklung zeigt wie an anderen Stellen des gleichen Versuchsthieres. Ich werde in Folge dessen diese Embolie-präparate bei meiner Schilderung unberücksichtigt lassen und wende mich zu anderen Stellen.

Dort macht sich in der Adventitia ein größerer Zellreichthum — groß- und kleinkernige Wanderzellen (auch Fibroblasten?) — bemerklich sowie eine stärkere Hyperämie, verbunden mit starker Gefäßneubildung. In der Media finden sich nur wenige durchwandernde leukocytäre Elemente, ab und zu sehen wir auch Zellen mit helleren und größeren Kernen, die mir aus der Adventitia zu stammen scheinen und wohl eingewanderte Fibroblasten vorstellen; die elastischen Elemente sind stark entwickelt, sie zeigen an einzelnen Stellen deutliche Kräuselung und Auffaserung ihrer innersten Schichten.

Der Eiweißthrombus füllt überall das Gefäßlumen so ziemlich aus, in seinen Spalten sehen wir schon bis ins Centrum vorgeschobene leukocytäre Zellen in größerer Zahl sowie Blutmassen, an den peripheren Theilen dringen neben diesen aber auch noch andersartige Elemente ein. Diese letzteren entstammen Zellzügen, welche wir in verschiedener Stärke fast ringsum zwischen Gefäßwand und Eiweißthrombus verlaufen sehen. Da in Folge der dichten Anlagerung des Fremdkörpers an die Gefäßwand die Ausbildung einer mächtigeren Zellmasse nicht hatte stattfinden können, so haben sich die Zellelemente, wie wir sehen, überall in mehr gleichmäßiger Weise zwischen Thrombus und Gefäßwand entwickelt und fortgeschoben. Sie sind in ihrer Zusammensetzung völlig übereinstimmend mit den früher bereits (s. o.) beschriebenen Zellmassen (an der Organisationsstelle in Nr. 33), nur beobachten wir hier zahlreichere kleinere, dunklere Spindelzellenelemente, neben groß- und kleinkernigen Wanderzellen und ausgesprochene lange, große Endothelzellen mit blassen ovalen Kernen. Die Thatsache, daß gerade an den aufgelockerten und gekräuselten Elasticastellen diese Gewebswucherung stärker zu beobachten ist, möchte ich besonders hervorheben; indessen habe ich einen directen Durchbruch von Medialelementen durch die Elastica interna in dieser Höhe, soweit ich untersucht habe, nicht nachweisen können. An einzelnen Stellen ist wohl eine Aufsplitterung der innersten Elasticalamellen deutlich erkennbar, allein man muß sich hier vor Verwechslung mit neugebildeten, aus der Elastica interna sich abspaltenden aller-

feinsten Fäserchen hüten, die wir sicher da und dort schon beobachten können, obwohl sie nach Jores (61) erst vom achten Tage an nach der Ligatur in der Intimawucherung auftreten sollen.

Welche Veränderungen lassen sich nun hier noch mit Sicherheit an den Endothelien constatiren?

An einzelnen Stellen findet sich noch der Elastica interna aufsitzend ein einfacher Saum cubischer, mehr oder minder großer Endothelzellen, die meist neben einander, ab und zu auch in doppelter Lage über einander liegen; hie und da sehen wir eigenthümlich gestaltete Riesenzellen auftreten, die in den Endothelsaum eingefügt sind und nur aus Endothelien — wahrscheinlich unter Protoplasmaverschmelzung — hervorgegangen sein können (s. Tafel Fig. 2). Zweitens beobachten wir, wie wiederum Abhebungen des Endothelbelags durch Blut oder Zellelemente eintreten, wie dieser Endothelsaum, dessen Proliferationstendenz wir schon oben kennen gelernt haben, nunmehr in Form von langen, protoplasmareichen (und jungen Fibroblasten sehr ähnlichen), großkernigen Zellen dahinzieht, ab und zu Sprossen in die Tiefe sendet, wie ferner seitliche Zweige davon entspringen, die alsdann in die nächsten peripheren Eiweißspalten eindringen und sich darin schon ziemlich weit fortschieben. — Drittens constatiren wir aber auch schon die Bildung von endothelialen Spalten und Canälen; dieselben entstehen zunächst schon dadurch, daß auch der Fremdkörperthrombus an seiner Peripherie von Endothel überkleidet wird, das nun mit dem gegenüber liegenden, der Gefäßwand noch aufsitzenden Endothelbelag einen neuen endothelialen Spaltraum darstellt. Ferner sehen wir auch im Innern der Eiweißspalten durch Auskleidung der Hohlräume derartige Endothelcanäle entstehen, und endlich sprossen auch directe Endothelsprossen in die (manchmal schon leukocytäre und bindegewebige Zellen enthaltenden) Fremdkörpermaschen ein unter deutlicher Lumenbildung. Alle diese neugebildeten Röhren enthalten mehr oder weniger Blutelemente, dienen also zweifellos zur Saft- und Blutcirculation.

Die am meisten central (nach dem Herzen zu) gelegenen Pfröpfe, die also in den größten verschlossenen Gefäßtheilen stecken, zeigen insofern ein abweichendes Verhalten, als hier die Wandveränderungen noch kaum im Gange sind; es sind wohl geringgradige Gestaltsveränderungen des Endothels zu beobachten, von Proliferation der Endothelien wie der

Wandelemente jedoch keine Spur. Diese im ersten Augenblick eigenthümlich erscheinende Thatsache wird wohl darin ihre Erklärung finden, daß hier in Folge der fortwährend wirkenden vis a tergo die Gefäßwand und besonders das Endothel unter einem viel zu hohen Druck steht, als daß Wucherungserscheinungen hätten eintreten können.

Auch darauf möchte ich hinweisen, daß in diesem Stadium der Organisation die peripher vom Embolus liegenden Gefäßabschnitte, die doch seit vier Tagen schon von der Circulation ausgeschaltet sind, ebenfalls noch gar keine Wucherungserscheinungen weder der Wand noch des Endothels aufweisen[1]). Sie zeigen nur ein hochgradig verengtes Lumen, das bei dem Fehlen des Blutinnendrucks durch die (active?) Wirkung der Muskelelemente bedingt ist, während die innersten Gefäßwandtheile in Folge dessen eine stärkere Kräuselung und Fältelung aufweisen. Das Endothel folgt dieser Faltenbildung nur theilweise, ein Theil hebt sich brückenbogenartig ab; jedoch ist, wie erwähnt, eine Proliferation der Endothelzellen nirgends zu finden; auch in der Media fehlen Mitosen.

Wir fanden also im vorliegenden Fall — am 4. Tag —, wenn wir von den im Gebiet des bronchopneumonischen Herdes gelegenen Bezirken absehen — eine Verbindung zwischen Fremdkörper und Gefäßwand durch weitergehende Gewebsneubildung; dieses Gewebe besteht hauptsächlich aus bindegewebigen, mit Leukocyten untermischten Elementen, und wenn auch stärkere directe Einbrüche von Wandungselementen fehlten, so ist doch eine Betheiligung der letzteren an jener Gewebsbildung (unter Elasticaaufsplitterung) sicher zu erweisen. Daß neben dieser Aufsplitterung der Elastica interna schon eine beginnende Neubildung feinster elastischer Fäserchen (von der Elastica interna selbst aus) in dem der Gefäßwand aufliegenden Granulationsgewebe statthat, erscheint mir sehr wahrscheinlich.

---

[1]) Es fehlte eben hier, trotz der Wandentspannung (Beneke 8), die reactive Wucherung, da ein Fremdkörperreiz nicht vorhanden war.

Die Proliferationstendenz der Endothelien äußert sich in der Bildung von Sprossen und Zügen, die theils zur continuirlichen Ueberkleidung der jungen Zellmassen sowie des Fremdkörpers, theils zur Bildung neuer Spalt- und Hohlräume (als Saft- und Blutwege) führen. Die letzteren finden sich nicht nur in der Peripherie, sondern zeigen sich bereits stellenweise in den Eiweißspalten.

---

5. Tag.

Nr. 23. Die von den Fremdkörpern verlegten Gefäßstücke sind etwas kleiner als die bisherigen ca. 0,8 mm; das umgebende Lungengewebe zeigt nur stellenweise stärkere Hyperämie, besonders in der directen Umgebung des Gefäßes und in dessen Adventitia; in der weiteren Umgebung findet sich da und dort etwas Blutpigment als Residuum früherer Blutungen.

Die innersten Theile der Media erscheinen etwas aufgelockert die Elastica interna ist im ganzen Umfang des Gefäßes gefältelt, meist stellt sie eine einzige Lamelle dar, stellen weise ist sie aber in mehrere parallele Lagen aufgesplittert. Es macht den Eindruck, als ob bereits eine (vielleicht durch Schrumpfung bedingte) Zusammenziehung des Thrombus und damit auch der Gefäßwand eingetreten wäre.

Der Eiweißkörper, in diesem Falle äußerst feinmaschig, liegt der Gefäßwand größtentheils an; er enthält in den centralen Partieen reichliche Leukocytenmengen, die alle die Zeichen des Kernzerfalls aufweisen, während sich in den peripheren Spalten Blutkörperchen, amorphe Massen (Blutplättchen?) und zellige Elemente vorfinden.

Wenn wir uns nunmehr nach dem Verhalten des Endothels umsehen, so können wir darüber noch Folgendes feststellen: An den Stellen, wo der Eiweißkörper der Gefäßwand direct anliegt, finden sich theils in einfacher, oft aber in doppelter Lage Züge langgestreckter spindeliger Zellen, die da und dort Sprossen abgeben, welche sich in die Fremdkörperspalten hineinschieben; diese Zellelemente glaube ich sicher als endothelialer Natur ansprechen zu dürfen. Sobald aber zwischen Fremd-

körper und Gefäßwand eine kleine spaltförmige Lücke entsteht, beobachtet man, wie sich sofort diese Zellelemente theilen und beiderseits in einfacher flacher Lagerung diesen Spaltraum auskleiden, während sich in demselben dann meist seröse Flüssigkeit mit rothen und weißen Blutkörperchen vorfindet. Auch von dieser auskleidenden Endothellage ziehen manchmal Fortsätze ins Innere der Thrombusspalten, Röhren und Canäle bildend, die gleichfalls Blut und leukocytäre Elemente enthalten. Der directe Zusammenhang dieser neugebildeten Endothelröhren mit dem äußeren Endothelsaum ist mitunter außerordentlich deutlich zu beobachten.

Natürlich finden sich in den Eiweißspalten aber auch Zellen, deren Zusammenhang mit dem äußeren Endothelbelag nicht direct nachzuweisen ist, die wir aber doch mit allergrößter Wahrscheinlichkeit als endotheliale Elemente ansprechen dürfen. Sie sind meist von lang oder kurzspindeliger Gestalt; liegen theils einzeln entweder im Innern der Maschen oder den Eiweißbälkchen angelagert, theils aber finden wir sie als längere, ganz flache, platte Zellen, die dann ebenfalls häufig dem Fremdkörper angelagert sind. Daneben sind natürlich noch verschiedenartige leukocytäre Elemente in den peripheren Eiweißspalten zu beobachten. Mitosen sehen wir ab und zu im Endothel sowohl im Bereich der Sprossen und der neuen Endothelauskleidungen wie auch in den freien Zellen im Innern des Fremdkörpers.

Wie sich die Media direct an dem Organisationsproceß betheiligt, erkennen wir daraus, daß an einer Stelle ein mächtiger Strom spindelzelliger Media-Elemente durch eine Elasticaaufsplitterung hindurch an den Fremdkörper heranzieht und sich, denselben theils umkleidend, theils durchsetzend, auflöst.

Fassen wir unsere Beobachtungen vom 5. Tag zusammen, so haben wir hier i. A. die gleichen Processe wie am 4. Tag, nur noch eine weitergehende Verbindung zwischen Fremdkörper und Gefäßwand. Das Endothel läßt nunmehr mit Sicherheit noch erkennen: eine ausgesprochene Proliferation, die sich äußert in der Tendenz zur Oberflächenüberkleidung, zur Bildung von Sprossen ins Innere der Eiweißspalten und in der Bildung neuer Blutcanäle.

Eine directe Betheiligung einwuchernder Mediaelemente an dem organisirenden Gewebe ist ebenfalls zu constatiren.

6. Tag.

Nr. 32. Die Fremdkörperpfröpfe haben hier größere Gefäße verlegt ($1^1/_2-2$ mm im Durchmesser); das in der Umgebung dieser Gefäße gelegene Lungengewebe zeigt noch hochgradige Hyperämie und enthält vereinzelte Häufchen von Pigmentzellen (übereinstimmend mit den sog. Herzfehlerzellen) als Residuum früherer Blutungen. Ganz besonders stark ist auch die Hyperämie der Adventitia, welche deutliche Gefäßneubildung aufweist.

Der Gehalt der Gefäßwand an elastischen Fasern ist entsprechend der Größe der Arterie ein sehr starker (s. o.), eine Auflockerung und Aufsplitterung der innersten Schichten ist mehrfach in der Gefäßcircumferenz zu beobachten[1]). Die Gefäßwand zeigt außerdem in fast allen Abschnitten noch eine Einwanderung leukocytärer Elemente, theils kleiner, rundkerniger, die bei der Durchwanderung der elastischen Lamellen die eigenthümlichsten Formveränderungen aufweisen, theilweise sind es aber auch wandernde großkernige Elemente.

Der Fremdkörper liegt zumeist der Gefäßwand mittelbar oder unmittelbar an; im letzteren Falle sehen wir, daß sich, wie am 5. Tag, spindelige Endothelelemente zwischen beide schieben; im ersteren Falle dagegen findet sich zumeist ein zellreiches Gewebe zwischen Gefäßwand und Fremdkörper ebenso, wie oben beschrieben. Dasselbe umgibt den Fremdkörper wohl zu zwei Dritteln des Gefäßumfanges. Im Innern des Eiweißthrombus sehen wir wieder mehr oder weniger Blut und zerfallende Leukocyten, während sich in den peripheren Spalten sehr reichliche Zellelemente aus dem den Thrombus umwachsenden Gewebe einschieben.

In der, wie erwähnt, sich zwischen Fremdkörper und Gefäßwand

[1]) An einzelnen Stellen findet sich eine vollständige Auflösung der inneren Elasticaschichten, sodaß die Mediaelemente hier frei zu Tage liegen.

einschiebenden Zellmasse beobachten wir aber zahlreiche längs und quer getroffene, mit spindeligen, etwas prominenten Zellen — Endothelien — ausgekleidete Spalten, die mehr oder weniger Blutelemente enthalten, und die als neugebildete Blut- und Saftwege aufzufassen sind; auf Serienschnitten ist zu beobachten, daß sie großentheils mit einander in Verbindung stehen; ihre Abstammung von den präexistierenden Endothelien haben wir schon oben (5. Tag) nachweisen können (s. Tafel Fig. 6). Mitosen in diesen Endothelauskleidungen beweisen deutlich deren Proliferationstendenz. Eine Communication mit den in der Adventitia mächtig entwickelten neuen Capillaren konnte ich hier nicht nachweisen.

Außer an dieser Bildung neuer, das verstopfte Gebiet durchsetzender Blutwege sehen wir aber die Endothelien noch wahrscheinlich an einem anderen Proceß betheiligt, nämlich an der Riesenzellenbildung. Bei der Durchmusterung der Präparate aus diesem sechstägigen Gefäßverschluß findet sich nämlich eine hochgradige Neigung zur Bildung von Fremdkörperriesenzellen. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß, wie es Arnold (2) bei seiner Versuchsanordnung beobachtete, diese Gebilde auch hier aus eingewanderten Leukocyten entstanden sein sollten. Freilich ist der Zusammenhang zwischen Endothelien und Riesenzellen hier nicht so sicher zu erkennen, wie wir das oben am 4. Tag constatiren konnten (s. auch Tafel Fig. 2), wo dieselben direct im Endothelüberzug (offenbar durch Zellverschmelzung) entstanden waren; allein die hochgradige Uebereinstimmung der Färbung und der Kernbilder macht es mir wahrscheinlich, daß wir in den Endothelien die Bildner der massenhaft auftretenden Riesenzellen erblicken müssen; es könnten nach meiner Meinung hier höchstens noch die eingewanderten Fibroblasten als Riesenzellen-Material in Betracht gezogen werden. Wir beobachten diese Fremdkörperriesenzellen im vorliegenden Fall in allen Stadien und in den verschiedensten Größen und Formen. Sie finden sich durchweg den peripheren Eiweißbälkchen angelagert, manchmal deren kleinere Stückchen vollständig einhüllend, und ich glaube nach meinen Befunden sicher, daß sie zur Abschließung und Auflösung dieser Eiweißmassen bestimmt sind[1]). Ab und

[1]) Eine Function, die sie jedoch in Folge der Beschaffenheit des Fremdkörpers nicht vollständig zu erfüllen im Stande sind (s. 7. Tag!).

zu beherbergen sie auch einen oder mehrere kleinkernige oder gelappte Leukocyten. Kerntheilungsfiguren, wie sie Goldmann (41a) beschreibt, habe ich in den Riesenzellen nie beobachtet.

Ebenso wie an den früheren Beobachtungstagen können wir außer diesen beschriebenen Endothelfunctionen sehen, wie die Endothelien in großen Zügen einfach oder doppelt gelagert die zwischen Fremdkörper und Gefäßwand wuchernden Zellmassen durchziehen, wie diese Sprossen mit den neugebildeten Canälen in Verbindung stehen, wie sie sich auch in die Eiweißspalten hinein erstrecken u. s. f. Ob in jener Organisationszellmasse noch vielleicht frei wandernde, nicht in einem Verband angeordnete Endothelzellen vorhanden sind, kann natürlich nicht mehr entschieden werden; ihrer Hauptmasse nach besteht sie jedenfalls aus bindegewebigen und leukocytären Elementen.

Daß zumeist bindegewebige Elemente, seien es durch die Gefäßwand eingedrungene oder seien es solche, die an den aufgesplitterten Stellen der Elasticaschichten direct der Media entstammen, an der Bildung jenes Organisationsgewebes theilnehmen, ist außer Frage. Eine sichere Scheidung von den endothelialen Elementen dürfte indessen in diesem Stadium nicht mehr möglich sein, da sich durch die massige Wucherung jener Zellelemente die von Anfang an noch aufrecht zu haltende locale Trennung verwischt hat und charakteristische histologische oder tinctorielle Unterscheidungsmerkmale uns zur Zeit noch nicht zur Verfügung stehen.

Fassen wir unsere Beobachtungen zusammen, so konnten wir am 6. Tag constatiren eine Zunahme der die Gefäßwand und den Fremdkörper verbindenden Gewebsmasse, in der die Endothelien wieder eine große Rolle spielen, aber nur als Bildner neuer Blutwege, von denen aus theils Sprossungen in das Organisationsgewebe theils Auskleidungen der Eiweißspalten stattfinden, ebenso wie wir es bisher beobachtet haben. Neu ist das Auftreten massenhafter verschieden gestalteter Riesenzellen, die aller Wahrscheinlichkeit nach aus den Endothelien (oder theilweise aus Fibroblasten?) durch Verschmelzung entstehen, um

die Fremdkörper gelagert sind und offenbar zu deren Resorption dienen sollen. Die weitere Betheiligung der Wandelemente ist an der Aufsplitterung und der theilweisen Auflösung der inneren Elasticaschichten zu erkennen.

7. Tag.

Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden, bemerke ich hier unter Zusammenfassung meiner Beobachtungen: Der Organisationsproceß hat erhebliche Fortschritte gemacht, indem sich das organisirende Gewebe um den Fremdkörper fast vollständig herumgeschoben hat. Im Innern der Eiweißmasse finden sich immer noch Leukocyten und Blut, während in die peripheren Spalten massiges Gewebe eingewuchert ist. Die Riesenzellenbildung ist noch ebenso ausgesprochen, dagegen haben sich die neugebildeten Endothelröhren und -spalten noch deutlicher entwickelt, sind stark mit Blut gefüllt und stehen — was wir hier nunmehr deutlich constatiren können — mit den schon früher (s. o.) beobachteten neuen Blutgefäßen der Adventitia in directem Zusammenhang. Daß diese neugebildeten Canäle zugleich auch mit dem centralen Lumen des verschlossenen Gefäßes in Verbindung stehen, lehren Längsschnitte aufs Deutlichste.

Die angewandte Elastinfärbung zeigt, daß fast nurmehr die Elastica interna erhalten ist, und daß auch in ihr mehrfache Defecte von verschiedener Größe vorhanden sind, durch die einerseits massenhafte Wandelemente einsprießen und andererseits die Verbindung mit den adventitiellen Gefäßen bewirkt wird. Von den tiefen Elasticaschichten finden wir dagegen fast nur Fragmente vor.

In dem lebhaft wuchernden Organisationsgewebe begegnen wir Kerntheilungsfiguren in Menge; jetzt herrschen in demselben entschieden die jungen Bindegewebszellen sowie die verschiedenen Wanderzellenarten vor. Abgesehen von den geschilderten neuen blutführenden Endothelspalten, ist die Wucherung fast völlig gefäßlos.

Auf einem Längsschnitt durch eine der thrombosirten Stellen sehen wir, daß sich diese Organisationszellmasse noch central wie peripher von dem Thrombus aus unter dem Endothel weiter vorschiebt, wobei das letztere zunächst noch dickere gequollene Gestalt besitzt, um allmählich in den normalen flachen Zellsaum überzugehen.

Die Präparate vom 8. Tag (Nr. 25 und 31) zeigen keine wesentlichen Fortschritte gegenüber den beschriebenen vom siebenten Tag, im Gegentheil scheint es, als ob (in Folge individueller Verhältnisse?) der Proceß noch nicht so weit gediehen sei; die Riesenzellenbildung tritt weniger in den Vordergrund, die Verwachsungen der Gefäßwand mit dem Fremdkörper sind keine so ausgedehnten und die directe Verbindung der adventitiellen Gefäße mit den im Organisationsgewebe neu gebildeten Endothelröhren scheint hier nicht eingetreten zu sein. An einzelnen Stellen der Gefäßwand finden sich nur subendotheliale Zellanhäufungen früher beschriebener Art ohne Veränderung des Endothels.

9. Tag.

Nr. 18. Bei den mir vorliegenden Präparaten von diesem Alter handelt es sich um Verstopfungen größerer Gefäße (1,5—2 mm im Durchmesser). In ihnen findet sich der Organisationsproceß wieder hochgradig weiter

entwickelt. Das umgebende Lungengewebe zeigt schon fast gar keine Veränderungen mehr; der Fremdkörper enthält in seinen innersten Eiweißspalten nurmehr krümelige Massen, keine Zellelemente. Er ist rings umgeben von einem mächtig entwickelten Keimgewebe, das ihn mit der Gefäßwand verbindet, sich aber nur wenig zwischen die peripheren Spalten in den Fremdkörper einschiebt. Die äußersten Eiweißbälkchen sind z. T. noch umlagert von den oben beschriebenen Riesenzellen, indessen sind dieselben lange nicht mehr so zahlreich vorhanden wie z. B. am 7. Tag; es scheint, daß ein beginnender Zerfall derselben Platz gegriffen hat, ohne daß sie ihre Function, die Eiweißstückchen aufzulösen, völlig erfüllen konnten. An ihrer Stelle finden wir, rings den Fremdkörper umgebend, einen mehr oder weniger dichten Saum palisadenartig angeordneter länglicher Fibroblasten, wie wir sie so oft an der Peripherie von Käseherden bei tuberculösen Processen beobachten können; ich glaube kaum, daß dieselben mit den Riesenzellen in irgend welchem Zusammenhang stehen.

Auf diese Fibroblastenzone folgt ein verschieden stark ausgebildeter Saum lockeren, stellenweise faserigen Bindegewebes, ebenfalls den ganzen Fremdkörper umhüllend, und in diesem Gewebe beobachten wir neben den meist spindeligen langen Bindegewebszellen nur ganz vereinzelte eingewanderte leukocytäre Elemente und wenige neugebildete Endothelspalten. Diese letzteren finden sich dagegen häufiger in dem reichlich entwickelten enorm zellreichen Keimgewebe, das nunmehr die letzte Verbindung mit der Gefäßwand bewerkstelligt; dabei fehlt eine Abgrenzung zwischen beiden so völlig, daß die gänzlich aufgelockerte Gefäßwand direct in jenes Keimgewebe übergeht unter stellenweise völliger Auflösung ihrer Wandbestandtheile, was sich besonders deutlich hinsichtlich der elastischen Elemente bei der Weigert'schen Färbung zeigt[1]). Dieses an Kerntheilungsfiguren reiche Keimgewebe setzt sich zusammen aus den verschiedensten Elementen, wir finden Lymphocyten und Leukocyten in den mannigfachsten Formen, daneben noch massenhaft große ovale, blasse Kerne, zweifellos junge Fibroblasten, die wohl theils eingewandert sind, theils direct den Gefäßwandelementen (Media) entstammen dürften. Daß in diesem Keimgewebe die oben beschriebenen

[1]) Wobei die Fragmente derselben noch deutlich hervortreten.

Endothelspalten sich reichlich finden, habe ich bereits betont; ihre Auskleidung steht, was stellenweise deutlich ersichtlich ist, in directem Zusammenhang mit der normalen Endothelauskleidung des Gefäßes, wie sie an einzelnen Stellen noch vorhanden ist. Es finden sich zumeist solche neue Blutwege größeren Calibers, von denen aus sich dann wieder seitliche kleinere Canälchen bilden unter Auskleidung von Spalten im umgebenden Keimgewebe.

Es tritt also nunmehr, nachdem in Folge der Auflösung der Gefäßwandtheile eine mächtige Wucherung der Wandelemente eindringt, die Rolle der Endothelien völlig in den Hintergrund, die aus ihnen gebildeten (s. o.) Riesenzellen zerfallen, ohnmächtig, ihre Function — das Eiweiß zu resorbiren — vollständig zu erfüllen, und nur die Auskleidung der neuen Blutbahnen, die sich durch Seitensprossung und Auskleidung von präformirten Spalten weiter ausbreiten, bleibt, abgesehen von der Ueberkleidung der Thrombusaußenflächen, als Betheiligung der Endothelien an dem Organisationsproceß in diesem Stadium noch übrig.

Nachdem ich in meiner Versuchsreihe bis zu diesem mikroskopischen Resultat gediehen war, brach ich die systematischen Untersuchungen ab, da von nun ab bei dem massenhaften Auftreten von Gefäßwandwucherungen eine weitere Beobachtung des Endothels zwecklos erschien, und ich von Anfang an überzeugt war, daß mir nur die frühesten nach dem embolischen Verschluß auftretenden Veränderungen einen sicheren Aufschluß über das Verhalten des Endothels einer- und der Gefäßwand andererseits geben konnten[1]).

---

[1]) Ist es doch kaum wahrscheinlich, daß von nun an die Endothelien ihre bisher vertretene Rolle vertauschen und etwa gar an der Bildung der Bindegewebsmassen direkt theilnehmen sollten!

Weitere Veränderungen am Endothel treten von nun an nicht mehr ein, und so sah ich z. B. an den Gefäßthromben nach 17 Tagen im Ganzen die gleichen Verhältnisse, wie ich sie schon oben beim 9. Tag beschrieben habe, nur hatte die Auflösung und Durchwucherung der Gefäßwand noch weitere Fortschritte gemacht, und auch die Bindegewebsentwicklung hatte sich weiter in den Eiweißkörper vorgeschoben.

Versuche mit andersartigem Material.

Anhangsweise möchte ich noch den Befund beifügen, den ich zehn Tage nach der embolischen Einführung eines Stückchens Hollundermark erhoben habe; ich wollte denselben nicht meiner Versuchsreihe zuzählen, da hier das Thrombenmaterial ein anderes war und in Folge dessen auch die Veränderungen wenigstens graduell verschieden sind. Das Hollundermark hat dem Eiweißmaterial gegenüber den Nachtheil, daß es sich wegen seiner härteren Consistenz bei dem embolischen Verschluß der Gefäßwandung nicht so anschmiegt und auch unter Umständen doch directe Läsionen der innersten Schichten hervorrufen kann. Abgesehen davon, daß es als vegetalilisches Material jedenfalls einen intensiveren Reiz ausübt als das animalische Eiweiß, bietet es auch gerade hier in Folge seiner Structur keine günstigen Verhältnisse für das directe Eindringen von Zellelementen wie von Gewebe. So sehen wir denn auch im vorliegenden Fall, wie sich nur eine starke Bindegewebsentwicklung um das Hollundermarkstückchen herumschiebt, ohne in dasselbe einzudringen, während freilich eine große Zahl von verschieden gestalteten Riesenzellen in den peripherischen Hollundermarkräumen zu beobachten ist.

Als bemerkenswerth möchte ich auch beifügen, daß die Untersuchung eines freien Gefäßes peripher von der embolisch verschloßenen Stelle in diesem Fall ein zusammengezogenes, dickwandiges Rohr mit stark gekräuselter Elastica interna ergab; das Endothel war einfach brückenbogenartig abgehoben, ohne Spuren von Wucherung zu zeigen, trotzdem die Ausschaltung aus dem Stromkreis bereits zehn Tage gedauert hatte! (S. Anm. S. 83.)

Endlich mögen zwei weitere Versuche (Nr. 34 und 21) hier noch kurz gestreift sein, bei denen ich wieder ein anderes Thrombenmaterial verwandte. Bei dem einen Fall (21) führte ich (wie oben schon erwähnt) ein Stückchen sterilen Feuerschwammes ein, und ich beobachtete an den Präparaten, die nach fünfzehn Tagen entnommen wurden, eine hochgradige Organisation, massenhafte Riesenzellen in der Peripherie und noch einige etwas ins Innere des Mycelklumpens eindringend; im Centrum des letzteren selbst zeigt sich noch eine große Menge[1]) zerfallener oder zerfallender Leukocyten als Residuum der entzündlichen Einwanderung bald nach dem Verschluß. In der Gefäßwand dagegen finden wir z. Z. fast gar keine Zellelemente mehr vor; das Lumen ist durch den Pfropf vollständig verschlossen bis auf einen länglichen, mit Endothel ausgekleideten Spaltraum. — Bei dem letzten Versuchsthier (Nr. 24) hatte ich dagegen zuerst ein Stückchen Eiweißmasse und gleich darauf ein Stückchen aus der Operationswunde steril entnommenen Unterhautfettgewebes eingeführt. Beides fand sich in dem gleichen Gefäß über einander eingekeilt bei der Tödtung des Thieres nach zwölf Tagen vor.

Die Untersuchung ergab nun folgendes Resultat: Beide Fremdkörper, eng an einander liegend, sind überzogen mit einer verschieden stark entwickelten Bindegewebsschicht, die ihrerseits wieder eine Endothelüberkleidung aufweist als Abgrenzung gegen das freie Lumen. Theils breitere zellreiche, theils schmalere Bindegewebszüge bilden die Verbindung des Fremdkörpers bezw. seiner Gewebshülle mit der Gefäßwand; diese Verbindungssprossen sind alle bereits überkleidet mit flachem oder etwas höherem Endothel und, wie es scheint, noch gefäßlos. Da der Fremdkörper nur theilweise mit der Gefäßwand in Verbindung steht, so sind große, von normalem oder leicht vergrößertem Endothel überkleidete Gefäßwandstrecken noch vorhanden. Was die Fremdkörperemboli betrifft, so sehen wir, daß sich im Innern des Eiweißpfropfes reichliche Leukocyten vorfinden, während dieselben in dem Fettgewebspfropf so ziemlich fehlen. Das umwuchernde Gewebe sucht seinen Weg hineinzufinden in die peripheren Eiweißspalten, denen sich vereinzelte Riesenzellen noch angelagert zeigen; der größte Theil der letzteren scheint in-

[1]) Dies Material rief offenbar eine sehr starke entzündliche Reaction hervor!

dessen bereits zerfallen zu sein, und an ihrer Stelle findet sich zuweilen noch die oben bereits beschriebene Fibroblastenzone, während an anderen Stellen junge Bindegewebszellen sich, wie erwähnt, zwischen die Bälkchen hineinschieben. — Was nun das Fettgewebe anbelangt, so sieht man unter dem den Fremdkörperpfropf umschließenden Gewebszug eine reichliche Entwicklung von Riesenzellen, die sich theilweise noch in den Maschen des Fettgewebes vorfinden. Das letztere selbst zeigt noch an manchen Stellen vollständige Färbbarkeit seiner Zellen und enthält nur ganz spärliche, eingewanderte leukocytäre Elemente; in der Mitte der Gewebsmasse verläuft ein kleineres Gefäß, das zufällig mit excidirt worden ist und etwas Blut im Lumen enthält. Auch die Endothelien dieses Gefäßes zeigen außer einer leichten Quellung und Körnelung des Protoplasmas theilweise noch normale Beschaffenheit, haben also offenbar innerhalb dieser zwölf Tage durch die diffundirende Flüssigkeit eine ziemlich genügende Ernährung erhalten; irgend welche Spuren einer productiven Thätigkeit fehlen ihnen natürlich.

Das, was mir an der Beobachtung dieses Versuches besonders wichtig erscheint, ist die Thatsache, daß die Einwanderung leukocytärer Elemente in den Eiweißfremdkörper so stark ausgeprägt ist, während der demselben Thier entnommene Fettgewebspfropf fast keine chemotactische Wirkung ausgeübt hat.

Zusammenfassung

der in der II. Versuchsreihe gemachten Beobachtungen.

Da ich bei den einzelnen Protokollen jedesmal ein kurz gefaßtes Schluß-Resultat der sich ergebenden Beobachtungen beigefügt habe, kann ich mich nunmehr bei der zusammenfassenden Betrachtung auf Folgendes beschränken:

Die oben beschriebenen Fremdkörperstückchen führen — in die Iugularis eingebracht — zu mehrfachen, fast stets auf die beiderseitigen Unterlappen beschränkten embolischen Verschlüssen mittelgroßer Pulmonaläste. Trotzdem dadurch eine meist vollständige Verlegung bestimmter Gefäßbezirke eintritt,

stellen sich bei den Versuchstieren keine typischen hämorrhagischen Infarcte ein, wie wir sie sonst bei dem menschlichen Sectionsmaterial vorfinden; indessen konnten wohl höchstgradige Hyperämieen sowie Blutungen in die Alveolarsepten und in die Alveolen selbst des Öfteren beobachtet werden.

Eine vollständig genügende Erklärung für den in dieser Hinsicht negativen Ausfall des Experimentes können unsere Beobachtungen ebenso wenig geben, wie die der andern zahlreichen Autoren, so besonders von Orth (125), Zahn (126), Gsell (127) und Fujinami (128).

Die Fremdkörperembolie ruft nach kurzer Zeit schon eine entzündliche Reaction der Umgegend des verschlossenen Gefäßes sowie der Gefäßwand selbst hervor, die gleichfalls schließlich zur Einheilung des Fremdkörpers ins Gefäßlumen führt. Die Intensität dieser reactiven Entzündung schwankt auch in dieser Versuchsreihe, jedoch innerhalb geringerer Breite wie bei der ersten Reihe; dieselbe kann (natürlich abgesehen von individuellen Momenten wie Alter, Ernährungszustand etc.) unter Umständen abhängig sein von accidentellen Schädlichkeiten, wie z. B. oben bei den bronchopneumonischen Processen.

Auch in dieser Versuchsreiche ist die erste eintretende Reaction eine entzündliche Exsudation aus der Umgebung, die sich durch eine verschieden starke Einwanderung leukocytärer Elemente durch die Wandung des verschlossenen Gefäßes hindurch in den Fremdkörper äußert; die Ursache dazu ist in einer chemotactischen Wirkung des Fremdkörpers zu suchen. Kann auch die Rückwanderung eines Theiles der Leukocyten nach außen nicht absolut verneint werden, so beobachtete ich doch, daß der größte Theil der einwandernden leukocytären Elemente im Innern der Fremdkörperspalten allmählich zerfällt; auch die so häufig gefundene Anlagerung

dieser Zellen an die Fremdkörper- und Fibrinbälkchen ist nur als eine vorübergehende Function aufzufassen. Gewebsbildende Eigenschaften fehlen den leukocytären Wanderzellen nämlich vollständig, und ich stimme mit Maximow (79) durchaus überein, wenn ich annehme, daß die Leukocyten einerseits die Aufgabe haben, irgend welche chemischen, vielleicht toxischen (im Fremdkörper vorhandenen) Substanzen zu paralysiren und so das Feld zu bereiten für nachrückende, zur Stabilität bestimmte Zellelemente (Endothelien und Fibroblasten); andererseits liefern sie aber auch möglicher Weise gerade durch ihren Zerfall Nährmaterial für jene nachrückenden Elemente, bis ein richtiger Saftstrom eingerichtet ist, der später deren Ernährung übernimmt.

Außer von den verschiedenen leukocytären Elementen wird die Gefäßwand nach meinen Beobachtungen auch mit aller Wahrscheinlichkeit von Fibroblasten durchwandert, besonders an den Anheftungsstellen des Fremdkörperthrombus.

Necrosen treten im Bereich der Gefäßwand nach der Fremdkörperembolie nicht auf, weder im Gebiet des Thrombus, noch außerhalb desselben.

Die sogenannte Organisation des Fremdkörperthrombus erfolgt nun nach den vorliegenden Beobachtungen durch die *Wucherung der Gefässwandelemente* unter Theilnahme einwandernder bindegewebiger Zellen.

Irgend eine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Localisation des Organisationsprocesses, wie sie Beneke (87) bei der Pulmonalembolie constatirte, habe ich nicht beobachtet.

Bald nach der Einkeilung des Fremdkörpers (2. Tag) treten da und dort Zellelemente (mit Mitosen) direct unter dem Endothelbelag auf, die theils leukocytärer Natur sind, theils

auch ovale und spindelige (bindegewebige) Mediaelemente darstellen; eventuell können sich einwandernde Fibroblasten ebenfalls an der Bildung dieser Zellmasse betheiligen. Durch die letztere wird eine passive Abhebung des Endothelbelags — manchmal mit Zerreißung desselben — bewirkt. Späterhin findet noch da und dort eine directe Einsprießung meist bindegewebiger (auch musculärer?) Mediaelemente statt entweder unter dem Schutz des Endothelüberzugs meist aber an offenbar von Endothel entblößten Stellen. Sehr häufig ist diese Wucherung der Mediaelemente begleitet von einer (bei der Weigert'schen Elastinfärbung) deutlich erkennbaren Aufsplitterung der elastischen Lamellen. Die geschilderten subendothelialen Zellwucherungen finden sich besonders auch in der Intimaverdickung um abgehende kleine Seitenäste.

Schon am 3. Tag beginnt sich durch diese Wucherung der Wandelemente — unter Beimengung reichlicher leukocytärer Zellen — eine Verbindung zwischen Fremdkörper und Gefäßwand einzustellen, wobei das auftretende (noch gefäßlose) Zellmaterial einerseits den Fremdkörper umfließt, andrerseits sich nach den Seiten zu unter dem Endothelbelag weiter fortschiebt. Während dieses Organisationsgewebe den Fremdkörper mehr und mehr umwächst und gleichzeitig auch in dessen periphere Spalten eindringt, kann sich die Gefäßwandstructur an der Ursprungsstelle des Organisationsgewebes allmählich verwischen und nur die Färbung der elastischen Fasern zeigt uns noch die Schichtung in der von Fibroblasten und Leukocyten durchsetzten Gefäßwandung.

Schließlich wird der Fremdkörper vollständig von diesem neugebildeten Gewebe umschlossen und so zur Einheilung gebracht, während die Gefäßbahn wenigstens theilweise wieder frei gegeben wird.

Was haben nun aber unterdessen *die Endothelien* für eine Rolle gespielt?

Eine gewisse Beeinträchtigung erfahren die Gefäßendothelien freilich auch bei der Fremdkörperembolie im Innern der Lunge, indem die eine oder andere Zelle offenbar mechanisch geschädigt wird und zu Grunde geht. Jedoch ist diese Beeinträchtigung eine viel geringere als bei unserer ersten Versuchsreihe und kaum stärker, als sie sich bei jedem embolischen Proceß auch sonst einstellen wird! Ich vermuthe, daß gerade solche lokale Endotheldefecte die Wucherung und Einsprießung der Mediaelemente begünstigen.

So sehen wir bald nach der Embolie einzelne Endothelien völlig verschwinden, während andere sich von der Wand ablösen[1]) und — meist unter Uebergang in die Kugelgestalt — frei im Lumen, d. h. zwischen Fremdkörper und der Gefäßwand, oder in den Eiweißspalten liegen.

Neben dieser mechanischen Abstoßung muß ich aber nach meinen Beobachtungen mit größter Wahrscheinlichkeit eine active Wanderungsfähigkeit abgelöster Endothelien annehmen, die sich nach ihrer Loslösung den Eiweißbälkchen anlagern und sich dabei wieder abplatten können. Auf dieser Wanderung wie bei der Wiederanlagerung beobachteten wir Mitosen in den Zellen.

Eine rein passive Rolle können dagegen die Endothelien ebenfalls spielen, und zwar beim Zustandekommen jener beschriebenen subendothelialen Zellenhäufungen, die zuweilen nur eine einfache Abhebung des flachen Endothelsaumes von der darunter liegenden Elasticalamelle bewirken; mitunter

[1]) Entweder mechanisch oder unter dem Einfluß des eindringenden Exsudatstromes!

durchbrechen diese subendothelialen Zellen den Endothelsaum, der dann birst, und es macht dabei den Eindruck, als ob wir hier eine selbstständige spindelige Endothelsprossung frei ins Lumen vor uns hätten; jedoch die genauere Betrachtung besonders bei Elastinfärbung zeigt den wahren Sachverhalt. — Diesem passiven Verhalten des Endothelbelages über den eindringenden subendothelialen Zellelementen folgt bald ein Uebergang in cubische und polygonale Gestalt, sowie auch Vermehrung der Endothelzellen. Finden sich dann noch Mitosen in der darunter liegenden Zellmasse, so ist eine Verwechslung mit einer angeblich „reinen Endothelwucherung" sehr leicht möglich.

Eine hochgradige productive Thätigkeit entfaltet das Endothel bei der vorliegenden Versuchsreihe durch seine ausgesprochene Neigung zur Oberflächenüberkleidung; dies beobachten wir bereits am 2. Tag, wo sich das präexistirende Endothel auf die an der Wand angehefteten Fibrinfäden hinüberschiebt. Noch deutlicher zeigt sich das Verhalten, sobald das Organisationsgewebe aus der Gefäßwand eindringt und sich um den Fremdkörper herum und nach den Seiten hin ausbreitet. Während es sich in letzterem Fall unter dem Endothelbelag fortschiebt, zeigt dieser selbst ganz prägnante Veränderungen. Indem nämlich das Organisationsgewebe unter dem Endothelsaum weiter wächst, nehmen dessen Elemente unter mitotischer Vermehrung cubische und polygonale Gestalt an und schieben sich in continuirlicher Ueberkleidung zuerst nach der Ursprungsstelle des Organisationsgewebes zu, um sich dann im Winkel zwischen diesem und dem Thrombus auf den letzteren selbst überzuschlagen und so den Fremdkörper mit einem neuen zuerst noch cubischen, später aber sich abflachenden Endothelbelag zu versehen.

Drittens sehen wir die productive Thätigkeit der Endo-

thelien ausgeprägt in der charakteristischen Bildung eines Systems neuer spaltförmiger Gebilde, die, vom präformirten Endothelbelag ausgehend, zuerst offenbar als Saftcanäle und bald als neue Blutwege sowohl im Organisationsgewebe als auch in den peripheren Eiweißspalten gefunden werden. Wie ich deutlich nachweisen konnte, communiciren dieselben mit dem freien Lumen des thrombosirten Gefäßes, können aber auch (s. o. 7. Tag!) mit den eindringenden neugebildeten Adventitiagefäßen in directer Verbindung stehen. Die Bildung dieses endothelialen Röhrensystems geschieht theils durch directe Sprossung des Endothelsaumes (analog der sonstigen Capillarneubildung), meist aber durch Auskleidung präformirter Spalträume sowohl im Organisationsgewebe wie im Eiweißfremdkörper.

Endlich wäre noch darauf hinzuweisen, daß ein Teil der in unsern Experimenten zu beobachtenden Riesenzellen sicher durch Verschmelzung von Endothelien entsteht (s. 4. Tag!); ob dieselben aber das Material für alle die zu bestimmten Zeiten um die Eiweißbälkchen herum auftretenden Riesenzellen liefern, kann ich nicht mit Sicherheit behaupten. Jedenfalls haben auch diese Riesenzellen die Funktion, theils als Phagocyten zu wirken, z. B. gegenüber Leukocyten und Leukocytentrümmern, theils scheinen sie zur Abschließung und Auflösung der Eiweißbälckchen bestimmt zu sein; denn wir sehen sie oft den letztern in einer Weise angelagert, die uns lebhaft an das Verhalten der Osteoklasten bei der Knochenresorption erinnert.

Irgend welche Beweise für eine Bindegewebsbildung durch Endothelien haben sich auch aus dieser Versuchsreihe nicht ergeben.

Schlussbetrachtungen.

Wenn wir nun zum Schluß noch die Resultate unserer beiden Versuchsreihen mit einander vergleichen, so müssen wir wohl zugeben, daß zwischen ihnen gewisse Differenzen bestehen, die jedoch nach dem Vorausgeschickten völlig erklärlich sind, indem eben bei der zweiten Versuchsreihe (den Pulmonalembolieen) die äußeren complicirenden Verhältnisse vollständig in Wegfall kommen.

Der Unterschied im Ablauf des Organisationsprocesses ist fast nur ein gradueller; die Theilnahme der ganzen Media z. B., die sich bei der ersten Versuchsreihe durch das Auftreten von Mitosen während der ganzen Beobachtungsdauer kennzeichnet, sehen wir bei der Organisation des Pulmonalembolus nicht; hier sind es bloß die innersten Mediaschichten, die an der Gewebsneubildung betheiligt sind, und zwar meist an umschriebener Stelle, worauf auch Beneke (8) hinweist. Daß die Betheiligung des Endothels bei unserer zweiten Versuchsreihe eine viel größere und deutlicher erkennbare ist, liegt ebenfalls in der Natur des Experimentes; denn in der ersten Versuchsreihe ist die Schädigung des Endothels theils durch die Freilegung des Gefäßes, theils durch die Unterbindung sowie durch die Fremdkörpereinführung eine sehr ausgesprochene, worauf ich gleichfalls schon hingewiesen habe. In der zweiten Reihe dagegen sind die durch die Embolie bedingten mechanischen Endothelschädigungen ganz geringfügiger Natur und zweifellos nicht schwerer, als sie bei jedem spontan eintretenden embolischen Gefäßverschluß im Organismus auftreten (Orth 87, S. 219).

Diesen geringfügigen Differenzen gegenüber findet sich aber doch eine weitgehende Uebereinstimmung des Ablaufs der Organisation in beiden Versuchsreihen.

Denn, wenn ich auch bei der ersten Versuchsanordnung ein Hereinwuchern des perivasculären Gewebes an den Ligaturstellen (Baumgarten 5) des Oeftern gesehen habe, so geschah doch im Gebiet des Thrombus die Organisation ebenso wie bei den Pulmonalembolieen unter wesentlicher Betheiligung der Gefäßwandelemente mit gleichzeitiger Einwanderung bindegewebiger Wanderzellen.

Ich habe zwar oben bereits den Ablauf der Wandreaction einzeln und zusammenfassend geschildert, doch möchte ich hier nochmals auf einzelne Punkte besonders hinweisen:

Zunächst sind es die unter dem Endothel auftretenden Zellelemente, die unsere ganze Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen; sie sind wohl schon von Baumgarten (5 S. 43) bemerkt worden, allein dieser Autor hat sie, nachdem er sich einmal von der Proliferationsfähigkeit des Endothels (durch Bepinselung der abgebundenen Gefäßstrecke mit Crotonöl) überzeugt hatte, stets für eine directe Wucherung des Endothels gehalten. Jedoch weist schon Arnold (2) und besonders Marchand (78 S. 63) darauf hin, daß ihm diese Zellelemente von dem Endothel verschieden zu sein schienen, und ich habe mich durch meine zahlreichen Beobachtungen mit Sicherheit davon überzeugt, daß sie theils leukocytäre, theils fibroblastische oder der Media angehörige Zellen darstellen, folglich nichts mit dem Endothel zu thun haben.

Baumgarten (5) hatte seine Ansicht nicht nur auf die mit Sicherheit zu constatirende Wucherungsfähigkeit des Endothels gegründet, sondern er war auch von der zweifellos irrigen Meinung ausgegangen, daß die Wandung eines so starken Gefäßes, wie es die Kaninchencarotis ist, in unverletztem Zustand ein irgendwie in Betracht kommendes Durchwandern von Zellelementen nicht gestattet (5, S. 43 u. 88). Ich habe in meinen beiden Versuchsreihen nachgewiesen, daß an der Carotis, wie an der Jugularis (Maximow 79 bestätigt es ebenfalls für die Venen!) und an den Pulmonali-

sästen (Arnold 2) mit aller Bestimmtheit eine Durchwanderung sowohl von leukocytären Elementen wie von Fibroblasten aus der Umgebung des Gefäßes ins Innere zu beobachten ist. Die leukocytäre Einwanderung tritt — wie erwähnt — schon sehr frühzeitig und constant nach dem embolischen Verschluß durch den Fremdkörper auf; sie ist freilich in ihrer Intensität abhängig von dem verschleppten Material, wie wir oben (bei Nr. 24) gesehen haben, wo der Eiweißfremdkörper eine viel stärkere chemotactische Wirkung ausübte als das gleichzeitig mitverschleppte Organmaterial des Versuchsthieres. Ganz bleibt jedoch die Zelleinwanderung nach der Embolie nie aus[1]).

Es scheint mir wichtig darauf besonders hinzuweisen bezüglich des Zustandekommens einer eitrigen Thrombovasculitis. Setzen wir nämlich den Fall, es habe sich in der Umgebung eines Entzündungsherdes (durch Toxinwirkung vielleicht) ein an sich blander Gefäßthrombus gebildet, so können wir sehr wohl annehmen, daß die im Entzündungsherd vorhandenen Mikroorganismen nicht nur mangels Eigenbewegung mit dem Flüssigkeitsstrom in den Thrombus eingeschleppt werden, sondern daß sie auch intracellulär dorthin gelangen, indem die im Entzündungsherd sich mit Coccen beladenden leukocytären Elemente (Phagocyten) durch die Gefäßwand ins Thrombusinnere eindringen und zur eitrigen Einschmelzung desselben führen.

Solange die geschilderten subendothelialen Zellelemente noch vom unveränderten flachen Endothel überkleidet sind, ist ihre Herkunft noch relativ leicht zu erkennen; bei der aber bald erfolgenden Gestaltsveränderung und Vermehrung der Endothelien ist dagegen, wie bereits erwähnt, die Vermuthung „einer reinen ungemischten Endothelwucherung“ sehr nahe liegend und die vielfachen derartigen Angaben früherer Beobachter wohl erklärlich. Daß diese Zellwucherung keine Endothelwucherung ist und doch gefäßlos sein muß, solange nicht adventitielle Capillaren die Wandung durchdringen — was erst später und nicht constant eintritt —, das liegt auf der Hand.

[1]) Ebenso wenig wie bei der doppelten Unterbindung, wovon ich mich gleichfalls überzeugt habe.

Das eigentliche den Fremdkörper umhüllende und mit der Gefäßwand verbindende Gewebe ist in meinen beiden Versuchsreihen bindegewebiger Natur, und es betheiligen sich an seiner Bildung die Gefäßendothelien nicht. Diese Thatsache ist mir nach meinen Untersuchungen zur festen Ueberzeugung geworden.

In beiden Versuchsreihen ist natürlich die Entwicklung dieses Organisationsgewebes eine verschieden starke.

Bei den peripheren Gefäßen finden wir nicht nur an den Ligaturstellen — wie Baumgarten (5) bei seinen Unterbindungsversuchen constatirte — sondern auch im Mittelstück der betr. Gefäßstrecke die Durchwucherung eines an Fibroblasten und Leukocyten reichen Granulationsgewebes ins Lumen und in den Fremdkörper hinein unter Theilnahme der bindegewebigen Wandelemente. Bei den Pulmonalembolieen dagegen geht die Bildung des ebenfalls leukocytenreichen Organisationsgewebes an mehr umschriebener Stelle zunächst nur von der Media selbst aus, wobei sich einwandernde Fibroblasten reichlich im organisirenden Gewebe wie in der Gefäßwand vorfinden. — Auch dieser Unterschied ist zweifellos in den experimentellen Verschiedenheiten begründet.

Ich komme endlich noch kurz auf das Verhalten des Endothels in beiden Versuchsreihen zu sprechen; ohne nochmals auf die bereits ausführlich geschilderten Einzelheiten einzugehen, betone ich nur, daß ich bezüglich der Theilnahme der Endothelien an dem Organisationsprozeß auf dem nur von Weigert (127) so scharf vertretenen Standpunkt stehe, zu dem, wie es scheint, auch Marchand — nach seinen verschiedenen diesbezüglichen Bemerkungen (s. a.) zu schließen — hinneigt:

Das Gefäßendothel hat, soweit es bei der Thrombose oder der Embolie noch erhalten geblieben ist,

die Aufgabe, bei der sogenannten Organisation dem Thrombus einen neuen Endothelüberzug zu verschaffen, Spalten auszukleiden, die im Thrombus bereits vorhanden waren oder erst entstanden sind (durch Resorption etc.), sowie die Vascularisation des verschlossenen Gefäßabschnittes durch Bildung neuer endothelial ausgekleideter Blutwege zu bewirken. Der bindegewebige Theil des organisirenden Gewebes geht dagegen von den bindegewebigen Media- und Intimaelementen aus.

Wie aus Obigem hervorgeht, muß ich mich auch hinsichtlich der Vascularisation des Thrombus, wenigstens für meine Versuchsanordnung (!), in Widerspruch zu Baumgarten[1]) setzen und muß der alten von Thiersch (57) vertretenen Anschauung Recht geben; denn nach meinen Beobachtungen geht die Bildung neuer endothelialen Blutwege im Thrombus und im Organisationsgewebe, wie oben geschildert, mit Sicherheit von den präformirten Gefäßendothelien aus, und es steht auch dieses neue endotheliale Canalsystem mit dem offenen Gefäßlumen diesseits und jenseits des Thrombus in direct nachweisbarer Communication!

Ebenso muß ich auch die Möglichkeit einer cavernösen Metamorphose (nach Rindfleisch) des Thrombus bei der von mir geschilderten Function des Endothels aufrecht erhalten.

Was endlich noch die Bildung der Riesenzellen betrifft, so habe ich oben angegeben, daß ein Theil derselben mit aller Sicherheit als von Endothelien gebildet angesehen werden kann, indem sie sich (4. Tag!) theilweise mitten im flachen Endothelsaum eingelagert finden. Ob indessen die massenhaft meist am 6. Tag auftretenden Riesenzellen alle aus mobil

---

[1]) Daß ein directes Einwachsen junger adventitieller Gefäße in den Thrombus bezw. das Organisationsgewebe vorkommt, fand ich auch bestätigt (s. S. 88); indessen scheint mir dies nicht die Regel zu sein.

gewordenen Endothelien durch Confluenz entstanden sind, kann ich mit Sicherheit nicht angeben. Eine Entstehung aus Leukocyten (Arnold 2) scheint mir nach dem Bild der Kerne und der Kernstructur sehr unwahrscheinlich, eher dürfte es sich noch um die Entstehung aus eingewanderten Fibroblasten handeln können, worauf schon Marchand u. A. hinweisen. Allein, wenn sich die Zellelemente, wie in diesen Fällen, in dichtester Lagerung um die Eiweißbälkchen herumgruppiren, ist es meist vollständig ausgeschlossen, zu einer präcisen Diagnose über die Herkunft und den Charakter die betr. Zellen zu kommen.

Wenn neuerdings Maximow (79) nur seine „Polyblasten" als Bildner der Fremdkörperriesenzellen erklärt, während er Fibroblasten wie Endothelien gänzlich davon ausschließt, so scheint mir diese Annahme, daß sich Riesenzellen nur aus bestimmten Zellarten sollten bilden können, nicht richtig. Meines Erachtens können Riesenzellen aus den verschiedensten Elementen hervorgehen und auf keinen Fall ist es gestattet, gerade die Endothelien davon auszunehmen; denn deren Umwandlung in Riesenzellen ist in vielen Fällen ganz einwandsfrei nachzuweisen, wie auch Borst (14), Brosch (17), Manasse (71) u. A. betonen, und wie ich mich selbst an syphilitischen und tuberculösen Processen ebenfalls überzeugt habe. Ich hoffe bei anderer Gelegenheit auf diese Frage näher eingehen zu können.

Die Art meiner Experimente läßt, glaube ich, keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die geschilderten Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Frage nach der Organisation der Gefäßthromben viel beweisender sein müssen als die der früheren Autoren; denn ich habe experimentell Verhältnisse geschaffen, die den bei der spontanen Embolie und Thrombose eintretenden außerordentlich nahe kommen.

Darin liegt es wohl auch, zum Theil wenigstens, begründet, daß meine auf Grund sorgfältigster mikroskopischer Unter-

suchung niedergelegten Befunde sich wesentlich unterscheiden von den durch die früheren Untersuchungen erzielten Resultaten, und daß sie sich in Folge dessen mit den Anschauungen der Mehrzahl der Autoren im directen Widerspruch befinden.

Indem ich am Schlusse meiner Arbeit zu dem allgemeinen Gesichtspunkt zurückkehre, von dem ich am Anfang ausgegangen bin, fasse ich die gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich des Blutgefäßendothels folgendermaßen zusammen:

Die Blutgefäßendothelien zeigen nach meinen experimentellen Untersuchungen bei der Thrombenorganisation ein Verhalten, das uns zwingt, dieselben aus der Gruppe der gewöhnlichen Bindegewebszellen auszuscheiden und als specifisch differenzirte Zellen zu betrachten, die hinsichtlich ihrer Function den Epithelien zweifellos näher stehen als den gewöhnlichen Bindegewebszellen. Es fehlt ihnen die Fähigkeit, Bindegewebe zu bilden.

Bei dem Versuch, die uns vorliegende Frage durch experimentelle Untersuchungen zu lösen, haben wir eine Fülle von Beobachtungen gesammelt, von denen uns ein großer Theil zu abschließenden positiven Resultaten gebracht hat, während freilich Manches bei möglichst gewissenhafter und vorsichtiger Beurtheilung der mikroskopischen Bilder unentschieden und unentscheidbar bleiben mußte.

Das ist aber nicht zu verwundern! Führt uns doch die vorliegende Untersuchung in das schwierige Gebiet der Entzündung und speciell der entzündlichen Bindegewebsneubildung, wo noch eine große Reihe ungelöster Fragen schweben, die zum Theil von fundamentaler Natur sind; ich erinnere nur an

die Frage nach der Herkunft, der Art und dem Endzweck der einzelnen auftretenden Zellelemente.

Nicht theoretische Erwägungen und Hypothesen sowie entwicklungsgeschichtliche Ueberlegungen, so wichtig und fördernd sie an sich sein können, sind im Stande, hier weitere Aufklärung zu bringen, sondern neue Beobachtungen, die durch verfeinerte Technik und verbesserte Versuchsmethoden gewonnen werden; denn „jede Theorie hat nur so lange Giltigkeit, als die Beobachtungsthatsachen ihr nicht widersprechen“ (Baumgarten 7a).

Meine neue Untersuchungsmethode und die sich daraus ergebenden, von den bisherigen Anschauungen abweichenden Resultate berechtigen mich zu der Hoffnung, daß die vorliegenden Blätter in diesem Sinne einen, wenn auch nur bescheidenen Beitrag zur Lösung dieser Fragen bringen und zu weiteren Untersuchungen und Nachprüfungen anregen werden!

Litteratur-Verzeichniss.

1) Appolonio: Mikroskopische Untersuchungen über die Organisation des Unterbindungsthrombus in Arterien. Ziegler's Beiträge, Bd. III, 1888.

2) Arnold: Ueber die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Virchow's Archiv, Bd. 133. 1893.

3) Auerbach: Ueber die Obliteration der Arterien nach Ligatur. Inaug.-Diss., Bonn 1877.

4) v. Bardeleben: Eulenburgs Realencyklopädie 1900. Kapitel „Epithel".

5) Baumgarten: Die sogen. Organisation des Thrombus. Leipzig 1877.

6) — Ueber den neuen Standpunkt in der Lehre von der Thrombose. 1886. S. 305.

6a) — Experimentelle und pathol. anatomische Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. IX. 1885.

7) — Zur Lehre vom rothen Thrombus. Centralblatt für medicinische Wissenschaft. 1877. S. 131.

7a) — Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 39. 1900. S. 859.

8) Beneke: Die Ursachen der Thrombusorganisation. Ziegler's Beiträge. Bd. VIII. 1890.

9) Billroth: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Berlin 1875.

10) Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. I. 1886. III. Aufl.

11) Bonne: Ueber das Fibrinferment und seine Beziehung zum Organismus. Würzburg 1889.

12) Borst: Zur Pathologie der serösen Deckzellen. Virchow's Archiv, Bd. 162. 1900.

13) — Verhandlungen der physikalischen medicinischen Gesellschaft zu Würzburg. Bd. XXXII, 2. 1899.

14) Borst: Das Verhalten der Endothelien bei der acuten und chronischen Entzündung sowie bei dem Wachsthum der Geschwülste. Verhandlungen der physikalischen medicinischen Gesellschaft zu Würzburg. Bd. 31, Nr. 1. 1897.
15) — Chronische Entzündung und pathologische Organisation. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. IV. Jahrgang 1897.
16) G. Böttcher: Untersuchungen über die histologischen Vorgänge und das Verhalten des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäßen. Ziegler's Beiträge, Bd. II. 1888.
17) Brosch: Zur Frage der Entstehung der Riesenzellen aus Endothelien. Virchow's Archiv, Bd. 144. 1896.
18) v. Brunn: Ueber die Entzündung seröser Häute mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Serosa-Deckzellen. Ziegler's Beiträge, Bd. XXX. 1901.
19) Burdach: Ueber den Senftleben'schen Versuch, die Bindegewebsbildung in toten doppelt unterbundenen Gefäßen betreffend. Virchow's Archiv, Bd. 100, p. 217. 1885.
19a) L. Burkhardt: Sarkome und Endotheliome nach ihrem pathologisch-anatomischen und klinischen Verhalten. Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie, XXXVI. Bd. 1902.
20) Bubnoff: Ueber die Organisation des Thrombus. Virchow's Archiv, Bd. 44. 1868.
21) v. Büngner: Ueber die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. Ziegler's Beiträge, Bd. XIX. 1896.
22) Büttner: Untersuchungen über das Verhalten der Peritonealepithelien bei der Entzündung. Ziegler's Beiträge, Bd. XXV. 1899.
23) Coën: Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Haut nach der Einwirkung von Jodtinktur. Ziegler's Beiträge, Bd. II. 1888.
23) Cohn: Klinik der embolischen Gefäßkrankheiten. Berlin 1860.
25) Cohnheim: Vorlesungen über allgem. Pathologie. 2. Aufl. 1. Bd. 1882.
26) Cohnstein: Archiv für Physiologie von Du Bois-Reymond. 1894 (cit. nach Borst).
27) — Pflüger's Archiv, Bd. 59, 60 und 62 (cit. nach Borst).
28) Cornil et Ranvier: Manuel d'histologie pathologique. Paris 1884 (cit. bei Borst).
29) Czernay: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften. 1868. Nr. 1.
30) Delepine: Brit. med. Journ., 20. Aug. 1887, ref. Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1887, I.
31) Dudukaloff: Beiträge zur Kenntniß des Verwachsungsprocesses unterbundener Gefäße. Wiener medic. Jahrbücher, 1872. S. 150

32a) Durante: Untersuchungen über die Entzündung der Gefäßwand. Wiener medicinische Jahrbücher, 1871. S. 32.
32b) — Untersuchungen über die Organisation des Thrombus. Wiener medicinische Jahrbücher, 1872. S. 134.
33) Eberth: „Von den Blutgefäßen" in Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere. Leipzig 1871/72.
34) B. Fischer: Ueber Chemismus und Technik der Weigert'schen Elastinfärbung. Virchow's Archiv, Bd. 170. 1902.
35) Foà: Arch. p. l. scienc. medic. III F. 1. 1878 (cit. bei Appolonio).
36) Freudweiler: Ueber experimentelle Phlebitis. Virchow's Archiv, Bd. 141. 1895.
37) W. A. Freund: Zur Anatomie, Physiologie und Phathologie der Douglas-Tasche. Hegar's Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. II. S. 331.
38) Friedländer: Ueber Arteriitis obliterans. Centralblatt für medicinische Wissenschaften. 1875. S. 65.
38a) R. F. Fuchs: Zur Physiologie und Wachsthumsmechanik des Blutgefäßsystems. (Habilitationsschrift.) Zeitschrift für allgemeine Physiologie, Bd. 2. 1902.
39) Fujinami: Beiträge zur Entstehung der hämorrhagischen Infarkte der Lunge. Virchow's Archiv, Bd. 152. 1898.
40) Gaylord: Ueber das Fibrin an entzündeten, serösen Häuten. 1887 (cit. Orth. 86).
41) Gegenbauer: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Leipzig 1892.
41a) E. Goldmann: Eine Oel-haltige Dermoidcyste mit Riesenzellen. Ziegler's Beiträge, Bd. VII. 1890.
42) Graser: Untersuchungen über die Vorgänge bei Verwachsungen peritonealer Bläter. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 27. 1888. S. 533.
43) Grober: Die Resorptionskraft der Pleura. Ziegler's Beiträge Bd. XXX. 1901.
44) Gsell: Ueber die Folgen künstlicher Lungenembolie bei Kaninchen. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
45) Hamburger: Zeitschrift für Biologie 1894 (cit. nach Borst).
46) — Hydrops von mikrobiellem Ursprung. Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Lymphstroms. Ziegler's Beiträge, Bd. XIV. 1893.
47) v. Hansemann: Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.
48) Heidenhain: Verhandlungen des X. internationalen Congresses. Berlin 1891. Archiv für Physiologie von Pflüger, Bd. 49. 1891 u. Bd. 56. 1894 (cit. bei Borst).
49) Heineke: Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion. Deutsche Chirurgie. Lieferung 18. 1885.

50) Heinz: Studien über Entzündung seröser Häute. Münchner medicinische Wochenschrift 1900 Nr. 7.
51) — Weitere Studien über Entzündung seröser Häute. Münchner medicinische Wochenschrift 1901. Nr. 15.
52) — Ueber die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei acuter adhäsiver Entzündung seröser Häute. Virchows Archiv, Bd. 160. 1900.
53) Henle: Ueber die Ausbreitung des Epitheliums im menschlichen Körper. Müller's Archiv 1838. S. 103 (cit. bei Marchand 78).
54) O. Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbelthiere. 7. Aufl. Jena 1902.
55) Heuking: Ueber die Organisation des Thrombus. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
56) Heuking u. Thoma: Ueber die Substitution des marantischen Thrombus durch Bindegewebe. Virchow's Archiv, Bd. 109. 1887.
57) Hinsberg: Ueber die Betheiligung des Peritonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Virchow's Archiv, Bd. 152. 1898.
58) His: „Die Häute und Höhlen des Körpers" Academisches Programm 1865. Basel.
59) — Lecithoblast und Angioblast der Wirbelthiere 1900. Abhandlungen der mathematischen, phisikalischen Klasse der kgl. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften, Bd. 26. Nr. 4.
60) C. K. Hoffmann: Zur Entwicklung des Herzens und der Blutgefäße bei den Selachiern. Morphologische Jahrbücher Bd. XIX. S. 593. 1893 (cit. bei His 59).
61) Jores: Ueber die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens. Ziegler's Beiträge, Bd. 31. 1902.
62) — Ueber die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei End-Arteriitis. Ziegler's Beiträge, Bd. XXIV. 1898.
63) Kocher: Ueber die feineren Vorgänge bei der Blutstillung durch Acupressur, Ligatur und Torsion. Archiv für klinische Chirurgie von Langenbeck, Bd. XI. 1869.
64) v. Koelliker: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Thiere. 2. Aufl. Leipzig 1879.
65) — Erinnerungen aus meinem Leben. Leipzig 1899.
66) — Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 5. u. 6. Aufl. 1867 u. 1889.
67) Kolossow: Ueber die Structur des Pleuroperitoneal- und Gefäßepithels. Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 42, Heft 2. 1893.
68) W. Krause: Die Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1868.
69) A. Kundrat: Ueber die krankhaften Veränderungen der Endothelien. Stricker's medicinische Jahrbücher 1871. S. 226.
70) Létulle: Inflammation et hypertrophies inflammatoire etc. (cit. bei Roloff 103).

71) Manasse: Ueber Granulationsgeschwülste mit Fremdkörper-Riesenzellen. Virchow's Archiv, Bd. 136. 1894.
72) Marchand: Der Proceß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie, Lieferung 16. 1901.
73) — Ueber Einheilung von Fremdkörpern in die Bauchhöhle. Ziegler's Beiträge, Bd. IV. 1889.
74) — Ueber die Veränderungen der Peritonealendothelien bei der Einheilung kleiner Fremdkörper. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg. Jahrgang 1897. Nr. 3.
75) — Ueber die Bedeutung des sogenannten großkernigen Wanderzellen bei der durch Einführung kleiner Fremdkörper in die Bauchhöhle erzeugten Entzündung. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1897. Nr. 6.
76) — Ueber die bei Endzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. I. Tagung. 1898.
77) — Zur Kenntniß der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virchow's Archiv, Bd. 145, S. 302. 1896.
78) — Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattlehre. Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft. II. Tagung. 1899.
79) Maximow: Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Ziegler's Beiträge V. Supplementheft 1902.
80) R. Mayer: Beitrag zur Kenntniß der Sehnenflecken. Inaug.-Diss. Zürich 1894.
81) Fr. Merkel: J. Henle's Grundriß der Anatomie des Menschen. 4 Aufl. Braunschweig 1901.
82) Muscatello: Sulle conditione necessaria alle produzione di aderenze peritoneale Archivo per le scienze med. Vol. XX. Nr. 17. 1896. cit. bei Marchand (72).
83) Neumann: Zur Kenntniß der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebs bei Entzündungen. Virchow's Archiv, Bd. 144. 1896.
84) Nikikoroff: Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte des Granulationsgewebes. Ziegler's Beiträge VIII, 1890.
85) Orlow: Pflüger's Archiv, Bd. 59. 1895 (cit. bei Borst).
86) Orth: Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Göttingen. (Nachrichten der kgl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Bd. I. 1896 und Bd. II. 1897. 2.)
87) — Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Bd. I. 1887.
88) — Ueber experimentelle Erzeugung des hämorrhagischen Lungeninfarktes. Centralblatt für allgem. Pathologie, 8. Bd. 1897.

89) Paladino: Archives italiennes de biologie. T. III. 1883. (cit. bei Kolossow [67]).
90) Paltauf: Entzündliche und infektiöse Neubildungen. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathol. Anatomie. II. Jahrgang. 1895.
91) Pekelharing: Ueber Endothelwucherung in Arterien. Ziegler's Beiträge, Bd. VIII. 1890.
92) Pfitzer: Ueber den Vernarbungsproceß an durch Schnitt verletzten Blutgefäßen. Virchow's Archiv, Bd. 77. 1879.
93) Pick: Ueber die Rolle der Endothelien bei der Endarteriitis post ligaturam. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. VI. 1886.
94) Claude Ponteau: Melanges de Chirurgie. 1760. Lyon (cit. bei bei Baumgarten).
95) Rabl: Theorie des Mesoderms. Morphologische Jahrbücher, Bd. XVIII.
96) Ranvier: De l'épithelium du peritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation experimentale. Comptes rendus de l'académie des sciences. F. 121. 1891. (cit. bei Marchand 75).
97) Renggli: Multiple Cysten der Milz. Inaug.-Diss. Zürich 1894.
98) Ribbert: Ueber das Endothel in der pathologischen Histologie. Vierteljahrsschrift der naturforschenden Gesellschaft. Jahrgang 41. 2. Theil. Zürich 1896.
99) — Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. Virchow's Archiv, Bd. 147, S. 212. 1897.
100) — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie. 1901.
101) Riedel: Ueber die Entwicklung der Narbe im Blutgefäß nach Unterbindung. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. VI. 1876.
102) Rindfleisch: Beiträge zur Lehre von den Entzündungen seröser Membranen. Virchow's Archiv, Bd. 23, S. 523. 1862.
103) Roloff: Ueber die Rolle des Pleuroperitonealendothels bei der Entstehung bindegewebiger Adhäsionen. Habilitationsschrift. Tübingen 1894.
104) Rokitansky: Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien 1844.
105) Schmaus: Grundriß der speciellen pathol. Anatomie. 10. Aufl. 1902.
106) N. Schulz: Ueber die Vernarbung von Arterien nach Unterbindungen und Verwundungen. Inaug.-Diss. Bern 1877.
107) O. Schultze: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Leipzig 1896.
108) Senftleben: Ueber den Verschluß der Blutgefäße nach der Unterbindung. Virchow's Archiv, Bd. 77. 1879.
109) Senn: Experimental researches on cicatrization in blood vessels after ligature. ref. Centralblatt für Chirurgie, 1885. Nr. 22.
110) Sokoloff: Ueber die Bedingungen der Bindegewebsneubildung in der Intima doppelt unterbundener Arterien. Ziegler's Beitr., Bd. XIV. 1893.

111) Stieglitz: Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung etc. Archiv für Psychiatrie, Bd. XXIV.
112) Stöhr: Lehrbuch der Histologie. Jena 1886.
113) Szuman: Untersuchungen über den temporären und dauernden Gefäßverschluß nach Unterbindung und Acupressur. Gekrönte Preisschrift der Breslauer Fakultät. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 1874, Nr. 49 (ref. Virchow-Hirsch' Jahresberichte für 1875, I. Bd., S. 28).
114) Thiersch: Handbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie. I. Bd., II. Abt., 2. Heft. Erlangen 1867.
115) Thoma: Das Verhalten der Arterien in Amputationsstümpfen. Virchow's Archiv, Bd. 95. 1881.
116) — Lehrbuch der allgemeinen pathol. Anatomie. 1896.
117) Tillmanns: Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie. Bd. I. 1896.
118) Tschausoff: Ueber den Thrombus bei der Ligatur. Archiv für klinische Chirurgie von Langenbeck, XI. Bd. 1869.
119) A. Vermorel: Recherches anatomiques et expérimentales sur l'inflammation pleurale. Paris 1878. cit. bei Borst.
120) Virchow: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt a. M. 1856.
121) — Bindegewebshäute und Lymphspalten. Ein Briefwechsel. Virchow's Archiv, Bd. 162, S. 541. 1900.
122) E. Wagner: Handbuch der allgemeinen Pathologie. 1874.
123) Waldeyer: Archiblast und Parablast. Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XXII. 1883.
124) — Zur pathologischen Anatomie der Wundkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 40. 1867.
125) Weber: Ueber die Vascularisation des Thrombus. Berliner klinische Wochenschrift, 1864. S. 261.
126) — Handbuch von Pitha-Billroth. I. Bd., 1. Abthlg.
127) Weigert: Eulenburg's Realencyklopädie. 1889. Capitel „Thrombose".
128) — Ueber eine Methode zur Färbung elastischer Fasern. Centralblatt für allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie, Bd. IX. 1898.
129) Zahn: Ueber die Vernarbung von Querrissen der Arterien-Intima und Media nach vorheriger Umschnürung. Virchow's Archiv, Bd. 96. 1884.
130) — Experimentelle Erzeugung von Leber- und Lungeninfarkten. Centralblatt für allgem. Pathologie, 8. Bd. 1897.
131) Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie. Jena 1902. 10. Aufl.

Erklärung zu den Figuren der Tafel.

(Pulmonalembolieen.)

Fig. 1. (Nr. 34. 2. Tag III.) Hartnack System. 7.

Beispiel für die subendothelial auftretenden Zellelemente im allerersten Beginn. E = Endothel; EK = Eiweißfremdkörper, um denselben herum Fibrinzüge (F). In der Gefäßwand (GW) durchwandernde Leukocyten (Alauncarmin-Elastinfärbung).

Fig. 2. (Nr. 35. 4. Tag IV.) Hartnack System 7.

Beispiel für die Bildung endothelialer Riesenzellen (RZ) inmitten des neugebildeten Endothelsaumes. Der Eiweißkörper (EK) von Fibrinzügen (F) umgeben. Das präformirte Endothel (E) durch Blutelemente von der Gefäßwand (G) abgehoben (Alauncarmin).

Fig. 3. (Nr. 33. 3. Tag II.) Hartnack System 4.

Beispiel für die Organisation des Fremdkörpers (EK) von umschriebener Stelle aus. Fibringerinnsel (F) um den Eiweißthrombus (EK) herum. An der Anheftungsstelle Einsprießung von Mediaelementen unter deutlicher Elastica-Aufsplitterung; das Organisationsgewebe schiebt sie hunter dem Endothelbelag (E) nach beiden Seiten fort. Al = Alveolarseptum (Al.-El.).

Fig. 4. (Nr. 33. 3. Tag II.) Hartnack System 7.

Die Anheftungsstelle des Eiweißthrombus bei starker Vergrößerung. In der Gefäßwand (GW) Leukocyten und Fibroblasten. Deutliche Einsprießung der Mediaelemente unter Elasticaaufsplitterung. EK = Eiweißkörper von Fibrinzügen (F) umgeben (Al.-El.).

Fig. 5. (Nr. 33. 3. Tag III.) Hartnack System 7.

Ueberkleidung der von der Anheftungsstelle her einwachsenden Zellelemente (ZM) durch das präformirte Endothel (E). ZM = Zellmasse aus Leukocyten, Fibroblasten und Mediaelementen bestehend; das neugebildete Endothel die Spalten und Lücken über der Zellmasse ausfüllend. In der Gefäßwand Leukocyten und Fibroblasten. Al = Alveole mit hohem Epithel (Al.-El.).

Fig. 6. (Nr. 32. 6. Tag I.) Hartnack System 4. (Tubus ausgezogen.)

Fortgeschrittene Organisation mit Bildung neuer endothelialer Spalträume (ER), die unter einander in Verbindung stehen und Blutelemente enthalten. Zellreiches, theilweise bindegewebiges Organisationsgewebe zwischen Fremdkörper (FK) und Gefäßwand (GW). An drei Stellen Riesenzellenbildung (RZ). E = das präformirte Endothel (Al.-El.).

STANFORD LIBR

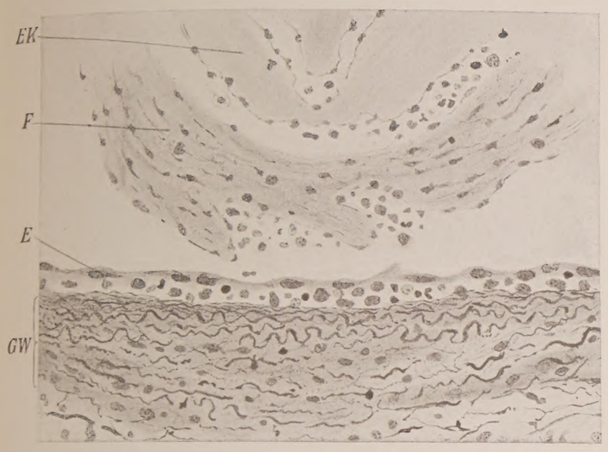


Fig. 1.

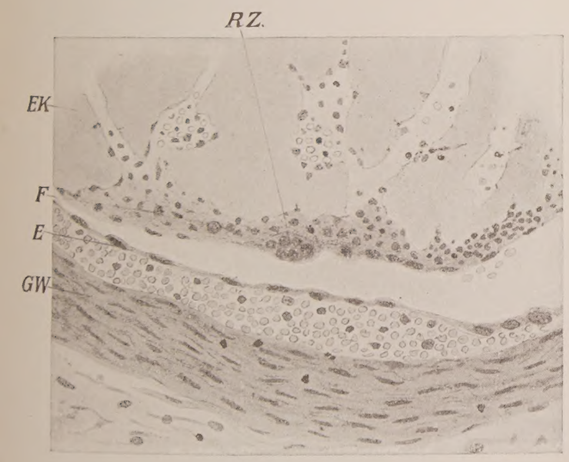


Fig. 2.

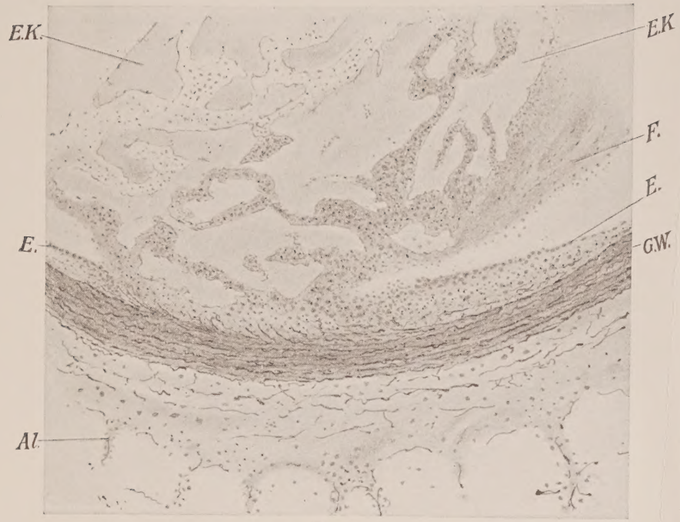


Fig. 3.

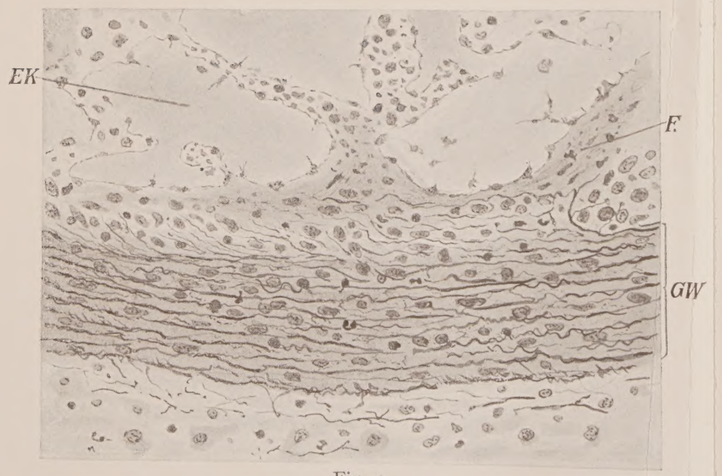


Fig. 4.

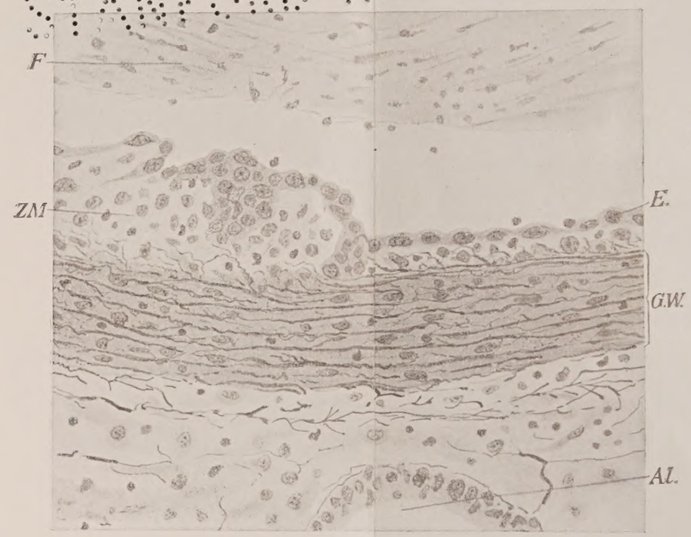


Fig. 5.

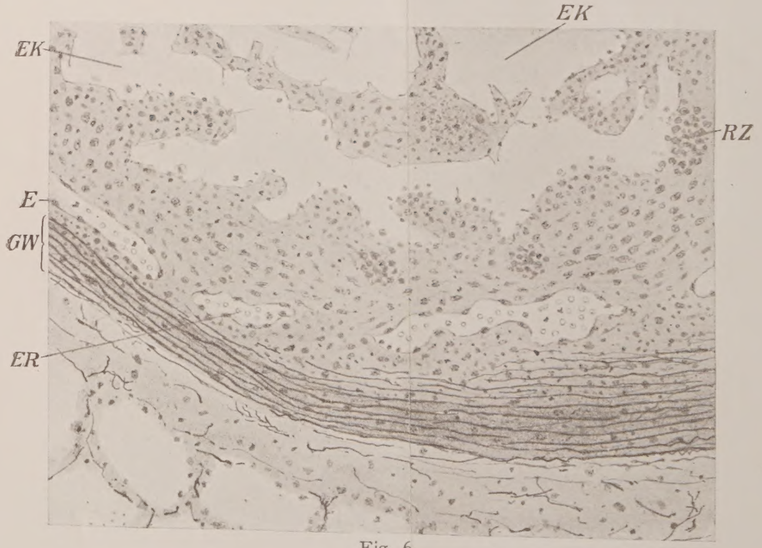


Fig. 6.

Clichés u. Druck von E. Nister, Nürnberg.